

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Obstetricia y Ginecología



**“PAPP-A Y  $\beta$ -hCG: MARCADORES BIOQUÍMICOS DE  
CROMOSOMOPATÍA DEL PRIMER TRIMESTRE COMO  
PREDICTORES DE ALTERACIONES DEL CRECIMIENTO  
FETAL”**

**AUTORA:**

Esther Pérez Carbajo

**DIRECTORES:**

Dr. Tirso Pérez Medina

Dr. Luis Manuel San Frutos Llorente

Madrid 2017

El Dr. Tirso Pérez Medina, Profesor Titular del Departamento de Obstetricia y Ginecología de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid y Jefe de Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario Puerta de Hierro y el Dr. Luis M San Frutos Llorente, Profesor asociado del Departamento de Obstetricia y Ginecología de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid.

#### INFORMAN

De que la tesis Doctoral realizada bajo su dirección por Esther Pérez Carbajo, con el título “PAPP-A y  $\beta$ -hCG: Marcadores Bioquímicos de cromosomopatía del primer trimestre como predictores de alteraciones del crecimiento fetal”, reúne los requisitos de calidad, originalidad y presentación exigibles a una investigación científica, y está en condiciones de ser sometida a la valoración del Tribunal encargado de juzgarla.

Y para que conste a los efectos oportunos, firmamos la presente en Madrid, a 27 julio de 2017.

Fdo. Prof. Pérez Medina

Fdo. Dr. Luis Manuel San Frutos Llorente

*“Mientras que en la cima del Everest, miré a través del valle hacia el gran pico Makalu y mentalmente funcionó una ruta sobre cómo podría ser escalado, se me mostró que, a pesar de estar de pie en la cima del mundo, no fue el final de todo. Yo seguía mirando más allá a otros retos interesantes.”*

*Sir Edmund Hillary*

**“A Olivia y Julieta por robarles tiempo y regalarme  
amor y sonrisas”.**

**“A Pablo, por hacer que todo sea sencillo, divertido y  
mágico. Somos luz”**



Podría comparar escribir esta tesis con escalar el Everest. Nunca podría haberlo hecho sola.

Gracias a mi madre por enseñarme que rendirse no es una opción.

Gracias a Tirso por confiar y creer siempre en mí. Sin tu apoyo no podría haber comenzado ni finalizado este proyecto. De verdad, gracias.

Gracias a Luis por aportar sus brillantes ideas y su valioso conocimiento.

Gracias a Laura por ser un apoyo constante, un espejo dónde mirarme y lo mejor, una gran amiga.

Gracias a Ana Royuela, por tu disponibilidad y tu trabajo meticuloso.

Gracias a Juan Miguel, por exigir un trabajo diario minucioso y estimulante que saca lo mejor de nosotros.

Gracias a mis compañeras de batalla. A Montse, por tu pasión contagiosa por el trabajo, tu bondad infinita y por creer en mí. A Yurena, por tu sonrisa energética, por estar siempre ahí y por echarme una mano cuando lo necesito. A Olga, por hacer del trabajo un trozo de hogar. Pero sobre todo, gracias a todas, por ser grandes compañeras y amigas.

Gracias a todos mis compañeros de trabajo por ser una gran familia. Somos un gran equipo.

Gracias a todos los adjuntos que me he encontrado en el largo camino de la residencia por transmitirme su conocimiento y por su paciencia para permitirme aprender. Gracias sobre todo a aquellos que me enseñaron a ver más allá de una escala de grises.

Gracias a Arancha, Sofía, Silvina, Cristina, Nacho, Jesús por ser un referente a seguir.

Gracias a Marta por eliminar el salto de página.

Gracias a mi familia por ser una fuente de cariño y aliento. Gracias a mi padre por su apoyo incondicional. Gracias Ana, por motivarme a sacar lo mejor de mí misma. Gracias Sergio por robarme siempre una sonrisa. A Álvaro, Mencía y Hugo por vuestra felicidad contagiosa.

Gracias a Luisa, Salva e Itziar porque sin vuestro cariño no habría sido posible.

Gracias a todas las personas que de alguna manera me han permitido llegar a la cumbre.

## Índice

|  |    |
|--|----|
| 1.Introducción.....  | 9  |
| 1.1 Generalidades sobre retraso de crecimiento intrauterino .....                  | 10 |
| 1.1.1 Definición.....  | 10 |
| 1.1.2 Prevalencia.....   | 12 |
| 1.1.3 Etiopatogenia.....   | 13 |
| 1.1.3.1 Fisiología del crecimiento fetal.....                                      | 13 |
| 1.1.3.2 Importancia de la unidad feto-placentaria.....                             | 15 |
| 1.1.3.3 Mecanismos de insuficiencia placentaria.....                               | 16 |
| 1.1.3.4 Mecanismos fetales adaptación a insuficiencia placentaria.....             | 19 |
| 1.1.4 Factores de riesgo.....  | 20 |
| 1.1.4.1 Características maternas.....  | 21 |
| 1.1.4.2 Patología materna previa a la gestación.....                               | 22 |
| 1.1.4.3 Malos antecedentes obstétricos.....  | 23 |
| 1.1.4.4 Complicaciones durante la gestación actual.....                            | 24 |
| 1.1.5 Diagnóstico.....   | 25 |
| 1.1.5.1 Cálculo ecográfico del peso fetal.....                                     | 25 |
| 1.1.5.2 Estudio hemodinámico Doppler.....  | 28 |
| 1.1.6 Clasificación.....   | 32 |
| 1.1.7 Morbilidad y mortalidad perinatal asociada.....                              | 38 |
| 1.2 Generalidades sobre cribado bioquímico de aneuploidias.....                    | 43 |
| 1.2.1 Historia del cribado de aneuploidias.....                                    | 43 |
| 1.2.2 Características de ambos marcadores bioquímicos (PAPP-A y $\beta$ -hCG)..... | 43 |
| 1.2.2.1 Proteína plasmática A asociada al embarazo.....                            | 43 |
| 1.2.2.2 Fracción beta libre de la Gonadotropina Coriónica Humana.....              | 45 |

|  |        |
|--|--------|
| 1.2.3 Asociación con malos resultados obstétricos.....   | 46     |
| 1.2.4 Asociación con bajo peso al nacer.....   | 49     |
| 1.2.5 Asociación con preeclampsia.....   | 51     |
| 1.2.6 Asociación con aborto tardío y muerte fetal anteparto.....   | 53     |
| 1.2.7 Asociación con prematuridad.....   | 56     |
| 1.2.8 Asociación con macrosomía.....   | 56     |
| <br>2. Hipótesis y objetivos.....  | <br>59 |
| 2.1 Hipótesis conceptual.....  | 60     |
| 2.2 Hipótesis operativa.....   | 60     |
| 2.3 Objetivos primarios.....   | 60     |
| 2.4 Objetivos secundarios.....   | 60     |
| <br>3. Material y métodos.....   | <br>61 |
| 3.1 Material.....  | 62     |
| 3.2 Método.....  | 62     |
| 3.2.1 Criterios de inclusión y exclusión en el estudio.....  | 63     |
| 3.2.2 Variables a estudio.....   | 64     |
| 3.2.3 Definición de variables a estudio.....   | 65     |
| 3.3 Análisis estadístico.....  | 71     |
| 3.3.1 Análisis descriptivo.....  | 71     |
| 3.3.2 Relación entre variable principal (PAPP-A y $\beta$ -hCG) y defectos de<br>crecimiento fetal: bajo peso al nacer y macrosomía..... | 71     |
| 3.3.3 Relación que existe entre niveles deprimidos de PAPP-A y la severidad y<br>momento de debut del retraso de crecimiento.....        | 72     |

|   |     |
|---|-----|
| 3.3.4 Relación entre variable principal (PAPP-A y $\beta$ -hCG) y resultados secundarios (aborto tardío, muerte fetal anteparto, prematuridad).....                               | 72  |
| 3.3.5 Estimación del NNS (número necesario a cribar).....   | 72  |
| 4. Resultados.....  | 73  |
| 4.1 Análisis descriptivo.....   | 74  |
| 4.2 Relación entre variable principal (PAPP-A y $\beta$ -hCG) y defectos de crecimiento fetal bajo peso al nacer y macrosomía.....  | 80  |
| 4.2.1 Análisis univariante.....   | 80  |
| 4.2.2 Análisis multivariante. Cálculo de índices de OR, validez, sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y áreas bajo la curva ROC..... | 84  |
| 4.3 Relación que existe entre niveles deprimidos de PAPP-A y la severidad y momento de debut del retraso de crecimiento.....  | 89  |
| 4.4 Relación entre variable principal (PAPP-A y $\beta$ -hCG) y variables resultado secundarias (aborto tardío, muerte fetal anteparto, prematuridad). ....                       | 92  |
| 4.5 Estimación del NNS (número necesario a cribar).....   | 95  |
| 5. Discusión.....   | 96  |
| 5.1 Relación entre PAPP-A y $\beta$ -hCG y defectos crecimiento fetal. Utilidad clínica.....  | 98  |
| 5.2 Relación entre bajos niveles de PAPP-A y tipo de retraso. de crecimiento intrauterino.....  | 103 |
| 5.3 Relación entre bajos niveles de PAPP-A y $\beta$ -hCG y malos resultados obstétricos.....   | 104 |

|   |     |
|---|-----|
| 5.4 Estimación del NNS.....                   | 107 |
| 6. Conclusiones.....                          | 110 |
| 7. Bibliografía.....                          | 112 |
| 8. Índice de imágenes, tablas y gráficos..... | 127 |
| 9. Abreviaturas.....                          | 131 |

## **Introducción**

## **1.Introducción**

### **1.1 Generalidades sobre retraso de de crecimiento intrauterino**

El retraso de crecimiento intrauterino es una patología obstétrica con importantes repercusiones en la morbi-mortalidad perinatal, siendo un factor que aparece en un 25% de las muertes fetales anteparto. Cuando ocurre un retraso de crecimiento intrauterino, aumenta drásticamente el riesgo de mortalidad intrauterina, así como la morbilidad perinatal asociada. La evidencia acumulada en estos últimos 20 años ha demostrado también que implicaciones tiene esta patología en la vida adulta.

El conocimiento de los serios riesgos asociados a esta patología, sitúa en el punto de mira toda estrategia propuesta que facilite el cribado de pacientes que presenten mayor riesgo y que se beneficien de un control más exhaustivo.

#### **1.1.1 Definición**

Se define pequeño para edad gestacional (PEG) aquellos fetos con un peso fetal estimado por ecografía por debajo del percentil 10 en función de su edad gestacional y sexo fetal.

Esta definición disminuye la sensibilidad del diagnóstico porque pierde a aquellos fetos que no están por debajo del percentil 10 pero es cierto que identifica aquellos embarazos con alto riesgo de malos resultados. Este último punto es relevante debido a que es en estos fetos donde podemos encontrar la oportunidad de prevenir resultados perinatales adversos como la muerte fetal anteparto, el daño cerebral o distress intraparto severo.

Los fetos identificados como “pequeños” constituyen un grupo heterogéneo desde el punto de vista de la etiología, conducta y pronóstico, de tal manera que, dentro de esta definición general, se incluyen varios subgrupos que es muy importante saber diferenciar.

Según la Sociedad Española de Obstetricia y Ginecología (S.E.G.O)<sup>1</sup>, se pueden clasificar en función de su etiología en varios grupos:

- **PEG constitucional:** Sin alteraciones estructurales, líquido amniótico normal, Doppler de la arteria umbilical normal y velocidad de crecimiento normal.
- **PEG anómalo:** Con anomalías genéticas, estructurales o secundarias a infección.
- **Crecimiento intrauterino restringido (CIR):** Son aquellos que presenta una función placentaria alterada, identificada por Doppler anómalo de la arteria umbilical o bien una marcada reducción de la velocidad de crecimiento.

Es fundamental conocer que PEG no es sinónimo de CIR. El PEG es meramente una representación estadística. Establecer un punto límite para el diagnóstico no permite diferenciar entre el bajo peso fisiológico del bajo peso patológico. La mayoría de los fetos con CIR se incluyen en la definición de PEG mientras que el 50-70% de los fetos PEG son constitucionalmente pequeños pero tiene un crecimiento intrauterino apropiado en función de las características maternas y etnia<sup>2</sup>. Por tanto la evidencia clínica demuestra la importancia de diferenciar correctamente el verdadero retraso de crecimiento del bajo peso para la edad gestacional. La restricción de crecimiento implica una reducción patológica de su potencial genético de crecimiento, es decir, se define como “feto que no alcanza su potencial de crecimiento”<sup>3</sup>. Generalmente presentan alteraciones en el estudio Doppler secundarios a la redistribución hemodinámica compensatoria y signos histológicos y bioquímicos de patología placentaria. Este grupo presenta mayor riesgo de deterioro intraútero, muerte fetal anteparto y resultados perinatales desfavorables. El bajo peso para la edad gestacional, representa a los fetos pequeños pero que no sufren los cambios descritos anteriormente y los resultados perinatales son similares a los fetos con crecimiento correcto.<sup>4</sup>

Muchos autores proponen la posibilidad de redefinir el concepto de bajo peso, de tal manera que en lugar de valorar el peso con respecto a la población general, se valore frente al potencial de crecimiento individual para cada gestación<sup>5</sup>.

Esta propuesta se basa en tres principios. Primero, se ajusta o customiza el peso por variaciones fisiológicas como el sexo fetal y características maternas como la altura, peso, paridad y origen étnico, asumiendo que un percentil no representa a toda la población. En una editorial publicada por Resnik<sup>6</sup>, “*one fit does not fit all*”, el uso de percentiles customizados en prematuros clasifica más fetos como PEG que las tablas poblacionales mientras que en fetos a término se diagnostica más fetos como PEG con tablas poblacionales. Sin embargo, se observó mas mortalidad perinatal asociada en los prematuros clasificados como PEG con tablas customizadas que en los diagnosticados por tablas poblacionales. La prematuridad y el verdadero retraso de crecimiento



son factores que influyen de forma contundente en la mortalidad perinatal<sup>6</sup>. Segundo, se deben excluir las patologías que pueden alterar el crecimiento fetal (tabaco, hipertensión, diabetes y parto prematuro) para tener la capacidad de predecir el peso óptimo que un feto puede alcanzar en una gestación normal. De esta manera, se aumenta la probabilidad de diagnosticar CIR si está presente alguno de los factores de riesgo. Por último, el término peso óptimo y rango de peso normal asociado se calcula para cada edad gestacional usando una curva de peso basada en la ecografía. Esto evita basarse en pesos neonatales que, generalmente, en fetos prematuros son bajos debido a la patología que ha originado su prematuridad y que no representa el potencial real de crecimiento<sup>7</sup>.

### **1.1.2 Prevalencia**

La prevalencia de las alteraciones del crecimiento fetal depende directamente de la definición y las referencias utilizadas para catalogar esta patología. La definición más utilizada y propuesta en la inmensa mayoría de las guías clínicas es un peso fetal estimado por debajo del percentil 10 en función de su edad gestacional y sexo fetal. Dado que esta definición no contempla la valoración del potencial de crecimiento de cada feto, infradiagnostica casos de fetos que pese a estar con un percentil de peso por encima del percentil 10, no alcanzan su potencial de crecimiento y presentan mayor riesgo de resultados perinatales adversos y sobrediagnostica casos de fetos que si están por debajo del percentil 10 pero que presenta un crecimiento correcto<sup>3</sup>.

Por definición, el bajo peso para edad gestacional representa el 10% de todas las gestaciones. En Europa, esto representa 600.000 casos de los 6.000.000 partos al año<sup>8</sup>. La prevalencia del CIR en nuestra población es aproximadamente un 8%<sup>9</sup>. En cuanto a la asociación con resultados obstétricos desfavorables, entre un 52-72% de las muertes fetales anteparto<sup>10,11</sup> y el 10% de la mortalidad perinatal se relaciona directamente con CIR<sup>12</sup>.

Los fetos PEG constitucionales, representan el 50-70% de los fetos con bajo peso, ya que constituyen el espectro inferior de peso de fetos normales.

Los fetos PEG anormales, representan el 10-20 % del total de los fetos con bajo peso. Dentro de este grupo se incluyen las infecciones fetales, los síndromes genéticos, las cromosomopatías, los defectos de crecimiento asociados a malformaciones congénitas y los secundarios a exposiciones toxicológicas.

Los fetos pequeños con origen placentario, que son en sentido estricto el verdadero retraso de crecimiento intrauterino, representan un 20-30% del total. Aproximadamente la mitad de estos se asocian a patología hipertensiva, ya que comparten fisiopatología placentaria<sup>13</sup>.

### **1.1.3 Etiopatogenia**

#### **1.1. 3.1 Fisiología del crecimiento fetal**

El crecimiento fetal depende del potencial genético predeterminado y puede predecirse por las características de ambos progenitores. Este potencial de crecimiento está modulado a su vez por factores externos, así como por la salud materno-fetal y la función placentaria. De esta manera si la influencia de estos factores es la adecuada, el crecimiento fetal debería ser el adecuado.

El crecimiento fetal ocurre en tres fases bien determinadas. En la primera fase, se produce un rápido aumento del número de células hasta la semana 16 de gestación. Se denomina hiperplasia celular. En la segunda fase se combinan un rápido aumento del número de células y también un aumento del tamaño de las mismas. A partir de la semana 32, predomina el crecimiento y esta fase se denomina hipertrofia celular.

Cualquier alteración o *noxa* que interfiera en cualquiera de las tres fases, puede afectar el crecimiento fetal, con resultados diferentes en función del momento en el que ocurra.

Dentro del crecimiento humano, la etapa prenatal se caracteriza por un ritmo de crecimiento rápido, en el que los procesos de remodelación morfológica y especialización funcional, adquieren importancia y exigen unos factores reguladores precisos y diferentes de los que intervienen en el periodo postnatal.

Durante el periodo embrionario, el proceso de multiplicación celular es extraordinariamente rápido. En la primera semana, la hiperplasia celular no se acompaña de la aparición de estructuras diferenciadas, pero, a lo largo de la segunda semana, la masa celular se diferencia en dos capas: ectodermo y endodermo, y en la tercera aparece el mesodermo. A partir de este momento y hasta el final de la semana 12 tiene lugar la organogénesis. La diferenciación consiste en la generación, a partir de una célula pluripotente e indiferenciada, de grupos de células especializadas, que se agrupan posteriormente para formar tejidos y órganos que se rigen por grupos independientes de factores reguladores. La diferenciación puede explicarse por alguna forma de activación diferencial del material genético, con la activación y expresión selectiva de zonas del ADN nuclear, bien en los genes reguladores o estructurales. La activación diferencial y la expresión cronológicamente programada de diferentes genes permitirán a las células dirigir su propio

metabolismo, sintetizar en cada momento aquellas moléculas necesarias y adaptar su estructura progresivamente a la función que están destinadas a realizar. La morfogénesis es el proceso de remodelación morfológica que sigue a la diferenciación; se forman las hojas germinativas, se diferencian los órganos y, finalmente, se configura la forma definitiva del organismo. Se inicia con cambios estructurales en las células, secundarios a su diferenciación bioquímica y especialización funcional, que van seguidos de migración y agrupamiento celular, mitogénesis y apoptosis.<sup>14,15,16.</sup>

Durante el periodo fetal la regulación del crecimiento es autocrina y paracrina. La transferencia transplacentaria de nutrientes es fundamental porque modulan la secreción de insulina. La acción conjunta de los nutrientes y la insulina, estimula la síntesis de IGF (*Insulin-like growth factor*) I e IGF II, que modulan su actividad regulando el equilibrio entre sus proteínas transportadoras y el número y afinidad de los receptores. En las últimas semanas de gestación, el sistema endocrino va ocupando progresivamente el papel que, como sistema regulador, tendrá en la vida extrauterina.

Las hormonas directamente implicadas en la regulación del crecimiento son:

1. **Insulina:** es la principal hormona anabolizante del feto. La insulina ejerce un efecto metabólico (captación y uso de glucosa, lipogénesis y secreción proteica) en los tejidos que participan en el crecimiento fetal. Modula el metabolismo celular, facilitando la transferencia de nutrientes al interior de la célula. Induce la síntesis de IGF I e IGF II y su paso transplacentario. También ejerce un efecto mitógeno a través de su receptor o del receptor del IGF. Todas las formas de diabetes neonatal (defectos monogénicos como la agenesia pancreática o el leprechaunismo) se asocian a un retraso de crecimiento intrauterino grave.<sup>17</sup> Por el contrario, los hijos de madres diabéticas que presentan hiperinsulinismo intrauterino, son macrosómicos.<sup>18</sup>
2. **Hormona de crecimiento hipofisaria o GH (*Growth Hormone*):** Esta hormona y las somatomedinas (IGF I e IGF II) forman un sistema que modula y adapta en cada momento la velocidad de crecimiento a la situación metabólica y condiciones ambientales. Actúa también sobre el cartílago del crecimiento, expresando el gen del IGF I, que estimula la maduración y multiplicación de los condrocitos y la síntesis de la matriz extracelular.
3. **Hormonas tiroideas:** Modulan el desarrollo del sistema nervioso central, la maduración ósea y la síntesis y liberación de GH.

4. **Andrógenos:** Modulan el proceso de diferenciación y maduración sexual. De forma indirecta, estimulan la secreción de GH y de manera directa, estimulan la proliferación celular y la síntesis de matriz extracelular en el cartílago.
5. **Estrógenos:** Regulan flujo plasmático uterino y estimulan la maduración del cartílago
6. **Glucocorticoides:** Actúan de forma sinérgica con las hormonas y los factores de crecimiento. A nivel periférico, estimulan la síntesis de colágeno y otras macromoléculas de la matriz extracelular
7. **Paratohormona y los metabolitos activos de la vitamina D:** Regulan la actividad de los osteoblastos y la mineralización. Secundariamente, regulan el crecimiento y maduración óseo.
8. **Factores locales de crecimiento:** A parte del IGF I y el IGF II, existen muchos otros factores de crecimiento que actúan localmente, de forma paracrina y autocrina, sobre las propias células que los producen o sobre las células próximas. A diferencia de las hormonas sintetizadas por células especializadas, estos péptidos son secretados por muchos tipos celulares y poseen propiedades mitogénicas y de diferenciación celular. Los factores iniciadores, como el factor de crecimiento de las plaquetas (PDGF) y el factor de los fibroblastos (FGF), inducen a las células a pasar del estado de reposo G0 a la situación G1, haciéndola competente para los factores de progresión que estimulan el paso a la fase de síntesis de ADN.<sup>19,20</sup>
9. **Leptina:** Hormona monomérica codificada por el gen *ob*. La síntesis de esta proteína se debe en exclusiva a los adipocitos, pero también a la placenta. La leptina es esencial para el peso corporal, y la mutación de su gen o de su receptor, induce una obesidad grave. El peso al nacer se correlaciona con el nivel de leptina a nivel umbilical. Los recién nacidos macrosómicos tienen una leptinemia diez veces mayor que la de los recién nacidos con retraso de crecimiento intrauterino.<sup>21</sup>

Existe también un sistema contrapuesto, inhibitorio, cuya finalidad es frenar o limitar el crecimiento cuando se ha alcanzado el tamaño predefinido genéticamente. A este grupo pertenecen el TGF  $\beta$  (*Transforming Growth Factor beta*), el TNF (*Tumor Necrosis Factor*), la inhibina y algunas clases de interferón.

### 1.1.3.2 Importancia de la Unidad Feto-placentaria

La placenta es la interfase entre la superficie materna y la superficie fetal. Cualquier alteración externa o a nivel materno-fetal que interfiera en su formación y funcionamiento, altera su eficiencia en el gasto e intercambio de nutrientes. Dependiendo de la patología existente, el retraso

de crecimiento intrauterino puede ser la única manifestación de la patología subyacente, mientras que en otros casos, el retraso de crecimiento se puede acompañar de alteraciones a otros niveles. Las unidades estructurales básicas de la placenta son las vellosidades coriales, que se encuentran en contacto directo con la sangre materna y tienen la función de intercambio de nutrientes, gas y desechos entre sangre fetal y materna.

### **1.1.3.3 Mecanismos de insuficiencia placentaria**

El mecanismo preciso por el cual una patología puede ocasionar una disfunción placentaria es complejo y depende de la patología subyacente. Existen muchas líneas de investigación abiertas sobre este tema en cuestión. En la gran mayoría de los casos de CIR, la patología placentaria subyacente está relacionada con una disfunción vascular placentaria.

En cada trimestre de gestación existen hitos necesarios para el correcto desarrollo de la Unidad feto-placentaria.<sup>22</sup>

En el primer trimestre, el citotrofoblasto migra para formar los puntos de anclaje sobre la superficie uterina y estableciendo la adherencia placentaria. Desde estas columnas citotrofoblásticas de las vellosidades de anclaje se desprenden células mononucleadas que infiltran la decidua materna y las arterias espirales uterinas, constituyendo el trofoblasto extraveloso. Al mismo tiempo, se van estableciendo las conexiones vasculares entre la circulación materna y el espacio intervelloso. Las arterias espirales son las responsables de aportar sangre materna a placenta y feto. Sus paredes contienen una capa elástica de tejido muscular similar al de otras arterias. La necesidad de incrementar el aporte sanguíneo que requiere el embarazo, obliga a la modificación de estas arterias en vasos de baja resistencia. Esta modificación vascular se consigue mediante la invasión endovascular del citotrofoblasto, que progresivamente reemplaza el endotelio original materno, quedando integrado en la pared vascular, donde los tejidos musculares y elásticos de las arterias espirales son sustituidos por material fibrinoide. Se establece de esta manera una neovascularización híbrida compuesta por material materno y fetal. La primera oleada de invasión trofoblástica se produce entre las 6-12 semanas de gestación y afecta al segmento intradecidual de las arterias espirales y la segunda oleada se produce entre las 16-22 semanas, y afecta al tercio interno de los segmentos intramiométriales.<sup>23</sup> Si la invasión trofoblástica es incompleta y queda confinada a la porción decidual del miometrio, las arterias espirales y radiales no consiguen convertirse en vasos de baja

resistencia, originando una disfunción placentaria. En esta situación las arterias espirales no aportan al espacio intervelloso un flujo suficiente y, en un intento de evitar el *mismatch* o desajuste entre aporte y retirada de oxígeno, los *stem villi* terciarios fetales inician un proceso de vasoconstricción crónica mediada por el efecto de la hipoxia en los canales de sodio/potasio.

El gradiente de la tensión de oxígeno también tiene un papel fundamental en la invasión trofoblástica. En las primeras ocho semanas de gestación, el espacio intervelloso está relativamente hipóxico. El incremento progresivo de la presión de oxígeno, estimula la diferenciación del citotrofoblasto hacia un patrón invasivo y expresar moléculas de adhesión de fenotipo vascular. La expresión anormal de sustancias vasoactivas puede generar una hiperreactividad vascular. Si la angiogénesis secundaria a la estimulación hipóxica no es capaz de compensar este déficit, también se puede originar una disfunción placentaria. Durante esta fase angiogénica, el aporte de oxígeno y nutrientes es suficiente para cubrir las necesidades del desarrollo del citotrofoblasto y del embrión. Posteriormente, el inicio de la actividad cardíaca permite la distribución activa de sustancias entre feto y placenta y completa la funcionalidad de la unidad feto-placentaria.

Los cambios que se producen a nivel materno (hiperglucemia postprandial, incremento ácidos grasos, triglicéridos y colesterol y la hipervolemia materna) también favorecen el aporte de nutrientes a la placenta. La autorregulación vascular placentaria fomenta la eficiencia en el intercambio de nutrientes, asegurando un aporte energético adecuado para suplir la intensa actividad sintética del trofoblasto y asegurar el aporte al feto. Una adaptación inadecuada materna que genere un aporte subóptimo de nutrientes también altera el normofuncionamiento placentario.

En el segundo trimestre, se produce la segunda oleada de invasión trofoblástica, que termina de modular la estructura vascular de las arterias espirales para convertirlas en vasos de baja resistencia. Al mismo tiempo, las vellosidades intermedias y terminales del compartimento fetal se convierten en el principal lugar de intercambio de nutrientes. El aumento de gasto cardíaco fetal incrementa el flujo sanguíneo al espacio intervelloso y optimiza la capacidad fetal de absorción de nutrientes. Como resultado de estos cambios, se establecen en ambos lados de la placenta, compartimentos vasculares de baja resistencia y alta capacitancia. En esta misma época, la placenta incrementa de forma significativa su tamaño y volumen. (Imagen 1) Todos estos cambios que optimizan el transporte de nutrientes y favorecen un crecimiento fetal acelerado y la diferenciación de órganos y sistemas. Cualquier patología a nivel placentario que aumente las resistencias vasculares a nivel placentario (infartos placentarios, obliteración o fibrosis de la trama vascular vellositaria), altera la perfusión feto-placentaria y disminuye la superficie de

intercambio de nutrientes. La oclusión vascular progresiva origina el aumento de las resistencias vasculares placentarias y disminuye el volumen funcional activo de la placenta.

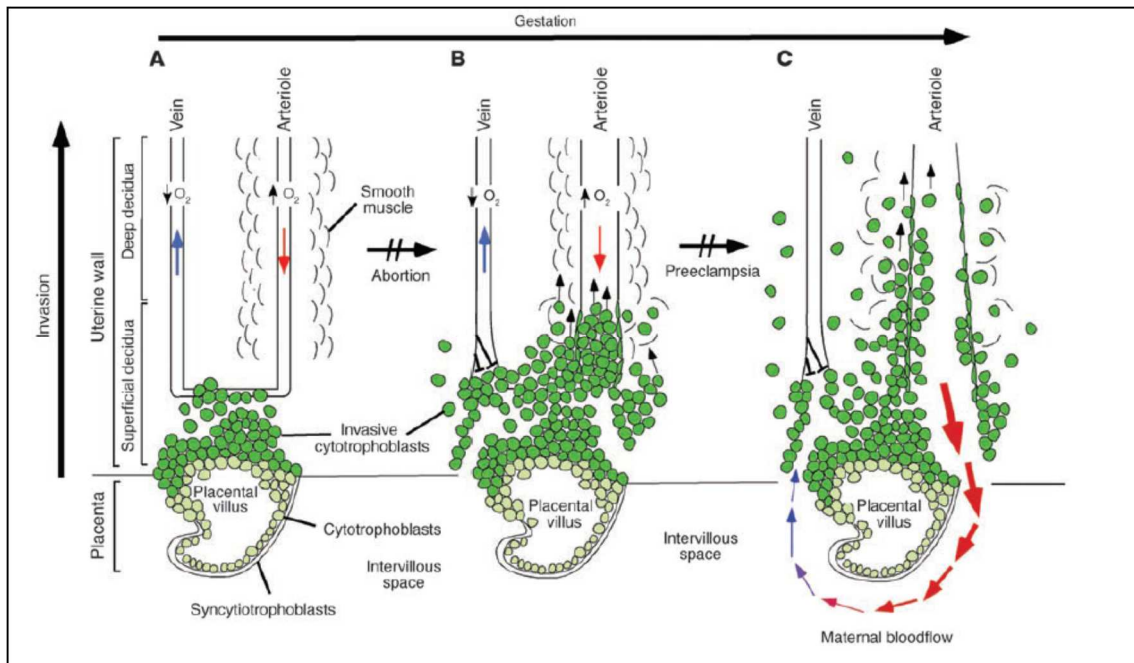


Imagen 1. Invasión trofoblástica: pasos y patología asociada en caso de invasión disfuncional.<sup>23</sup>

El tercer trimestre se caracteriza por la continuación de la diferenciación a nivel de órganos. El incremento del tamaño corporal se debe al crecimiento longitudinal y a la creación de depósitos energéticos corporales, que pueden ser de utilidad durante el periodo neonatal, donde el aporte nutricional de determinados sustratos puede ser inconstante. En este periodo, se incrementa el depósito corporal de grasa en un 20%. Esto permite el almacenaje de ácidos grasos esenciales necesarios para la mielinización y la función de la retina.<sup>24</sup> En este trimestre, el feto se va preparando para la vida extrauterina.<sup>25,26</sup>

#### 1.1.3.4 Mecanismos fetales adaptación a insuficiencia placentaria.

En las fases iniciales el feto se adapta disminuyendo su velocidad de crecimiento y capturando de manera más eficiente el oxígeno, entre otros mecanismos mediante el incremento de la policitemia. Si la situación persiste, el feto puede entrar en una fase de hipoxemia que puede durar semanas. Si la saturación de oxígeno permanece por debajo de un umbral, se activan una serie de quimiorreceptores que ponen en marcha todo un conjunto de cambios hemodinámicos que tienen como objetivo principal preservar el aporte de oxígeno de forma preferente a órganos nobles. Este proceso se denomina “centralización”. Este fenómeno de redistribución hemodinámica toma especial relevancia a nivel del sistema nervioso central (SNC), porque su traducción ecográfica mediante el Doppler es una herramienta básica para el manejo de esta patología. Este fenómeno se denomina vasodilatación cerebral o “*brain sparing*”. Estos fetos presentan más riesgo de hipoxemia, aunque en este momento concreto el pH se encuentra en rango.<sup>27</sup> Si esta situación persiste en el tiempo, el corazón también sufre fenómeno de “redistribución cardiaca” ya que el ventrículo izquierdo irriga un territorio vascular de baja resistencia mientras que el ventrículo derecho, irriga un territorio vascular de alta resistencia, que es la placenta. La alteración en territorio venoso pone de manifiesto la incapacidad del corazón para asumir el retorno venoso. El incremento de presión a nivel de la aurícula derecha durante la contracción atrial en la fase final de la diástole, se pone de manifiesto en la alteración del Doppler venoso, con la desaparición de la onda “a” o bien con un flujo reverso. Si progresa, la presión a nivel de la aurícula puede ser tan alta que hasta la vena umbilical puede ser pulsátil. Cuando comienza la fase hipoxémica, el feto comienza una cascada de ahorro energético que implica progresivamente la disminución de diuresis y, por tanto, de líquido amniótico y la disminución de movimientos fetales primero, y respiratorios después. La acidemia producida por la producción de hidrogeniones en la obtención anaeróbica de energía a partir de la glucosa, acidifica el medio y afecta a las fibras miocárdicas. Se producen fundamentalmente fenómenos de necrosis en estas fibras y sustitución por tejido fibroso. Estos cambios alteran la función diastólica del corazón por alterar la distensibilidad del tejido cardíaco. Hasta este momento el feto ha sido capaz de compensar la hipoxemia pero cuando llega a esta fase final, se descompensa y, si persiste, la muerte fetal puede acontecer en horas.<sup>28</sup>



### 1.1.4 Factores de riesgo

Los factores de riesgo para el retraso de crecimiento se pueden categorizar en factores de riesgo maternos, fetales y placentarios. Pese a que el mecanismo fisiopatológico primario que subyace en estas patologías es diferente, normalmente, aunque no siempre, comparten el mismo desenlace final: una perfusión útero-placentaria deficiente y nutrición fetal insuficiente. (Imagen 2)



*Imagen 2. Causas y condiciones principales asociadas a retraso del crecimiento. Basada en la publicación de Baschat <sup>25</sup>*

La anamnesis detallada en la primera visita de control gestacional para detectar cualquier factor de riesgo que pueda predisponer a un retraso de crecimiento es clave para su diagnóstico.

#### 1.1.4.1 Características maternas

- **Edad**

La edad materna avanzada se ha relacionado con bajo peso al nacer. Así, una edad materna mayor de 35 años presenta una Odds Ratio (OR) de 1.4 (IC 95% 1,1-1,8) para peso fetal menor del percentil 10 y una edad superior a 40 años incrementa aún más el riesgo, con una OR de 3.2 (IC 95% 1,9-5,4).<sup>29</sup>

- **Paridad**

Según *Shah et al*, la nuliparidad se asocia con bajo peso al nacer con una OR para peso menor al percentil 10 de 1.89, IC 95% (1.82-1.96).<sup>30</sup>

- **Obesidad**

La obesidad materna se asocia a bajo peso al nacer. Un índice de masa corporal (IMC) superior a 30 presenta un riesgo relativo RR de 1.5 IC 95% (1.3-1.7) para bajo peso al nacer.<sup>31</sup>

- **Hábitos tóxicos**

El uso de sustancias tóxicas o drogas durante la gestación se asocia significativamente a bajo peso al nacer.

**-Tabaco:** Fumar es un factor de riesgo independiente para bajo peso al nacer, siendo responsable directo en prematuros y en fetos a términos del 9% y 12% respectivamente.<sup>32</sup> En un estudio realizado en nuestro país, el tabaco es responsable del 13.9% de los casos de bajo peso en la población. El riesgo es mayor a medida que se aumenta el número de cigarrillos consumidos por día, en mujeres mayores y aquellas con historia previa de parto pretérmino.<sup>33</sup> Se ha descrito que este efecto es reversible si la paciente deja de fumar antes de las 15 semanas de embarazo, igualándose en estos casos las tasas de parto pretérmino y los casos de bajo peso al nacer.<sup>34</sup>

**-Otros hábitos tóxicos:** la ingesta moderada de alcohol y de otro tipo de drogas también se relaciona con bajo peso. El consumo de cocaína aumenta significativamente el riesgo de bajo peso, con una OR de 3.23 IC95% (2.43-4.3).<sup>35</sup>

- **Hábitos de vida**

**-Ejercicio diario vigoroso:** El ejercicio diario vigoroso o de alta intensidad se asocia de forma significativa a bajo peso al nacer, probablemente mediado por una disminución del flujo sanguíneo uterino. Se define como ejercicio vigoroso aquel que provoca una respiración forzada o que deja sin aliento. Por el contrario, el ejercicio físico de intensidad baja o moderada está altamente recomendado durante gestación.<sup>36</sup>

**-Dieta:** El consumo diario de 3 raciones de verdura de hoja en el mes previo a la gestación se asocia a una reducción de hasta el 50% de bajo peso al nacer. El consumo de fruta menor de 1 vez al día duplica el riesgo de bajo peso. Los agentes específicos presentes en fruta y verdura que son protectores se desconocen pero se teoriza que este efecto puede estar mediado por micronutrientes (ascorbato, folatos, etc...), fibra y otros fitoquímicos. Así mismo, una dieta equilibrada refleja un hábito de vida saludable.<sup>36</sup>

**-Cafeína:** El consumo de más de 300 mg de cafeína por día se ha relacionado con una mayor probabilidad de bajo peso al nacer, con una OR de 1.9 IC95% (1.3-2.8).<sup>37</sup>

- **Ganancia de peso durante la gestación.**

El incremento insuficiente de peso durante el segundo o tercer trimestre de gestación se asocia de forma significativa a alteraciones del crecimiento fetal.<sup>38</sup> Se considera una ganancia deficitaria de peso un incremento menor a 0,3 kg por semana en segundo y tercer trimestre.<sup>39</sup>

#### 1.1.4.2 Patología materna previa a la gestación.

La patología materna que puede originar un retraso de crecimiento incluye las enfermedades crónicas que cursan con vasculopatía o trombofilia.

- **Diabetes mellitus pregestacional**

La diabetes mellitus pregestacional con enfermedad vascular se asocia de forma significativa con bajo peso al nacer, presentando una OR de 6 IC 95% (1.5-2.3).<sup>40</sup>

- **Hipertensión crónica**

La presencia de hipertensión arterial crónica incrementa el riesgo de defectos del crecimiento fetal, con un riesgo relativo ajustado (RRa) del 2.5 IC 95% (2.1-2.9).<sup>41</sup>

- **Patología renal**

La presencia de patología renal que provoque una insuficiencia renal e hipertensión secundaria se asocia a bajo peso al nacer con una Odds Ratio Ajustada (ORa) de 5.3 IC 95% (2.8-10).<sup>42</sup>

- **Síndrome antifosfolípido**

Esta trombofilia adquirida, que predispone a un estado protrombótico mediado por factores inmunes, se asocia de forma significativa a bajo peso al nacer, con un RR de 6.2 IC 95% (2.43-16.00).<sup>43,44</sup> Sin embargo, parece que en estos casos, la causa del retraso de crecimiento se debe a una insuficiencia placentaria y no está relacionado con eventos trombóticos.<sup>45</sup>

- **Antecedente materno de bajo peso al nacer**

El antecedente materno de bajo peso al nacer se relaciona con bajo peso al nacer en su gestación, con un RR 2.64 IC 95% (2.28-3.05).<sup>46</sup>

#### 1.1.4.3 Malos antecedentes obstétricos

- **Antecedentes de bajo peso al nacer en gestaciones anteriores**

Gestantes con el antecedente de una gestación anterior con bajo peso al nacer duplican su riesgo en la gestación actual, con una OR de 3.9 IC 95% (2.14-7.12). Este riesgo se incrementa aún más si el antecedente es de dos gestaciones anteriores con bajo peso al nacer.<sup>47</sup>

- **Preeclampsia**

Las pacientes con antecedentes de patología obstétrica mediada por patología placentaria presentan un riesgo incrementado de bajo peso al nacer. El antecedente de preeclampsia en gestaciones anteriores presenta un RR 1.31 IC 95% (1.19-1.44).

- **Muerte fetal anteparto**

El antecedente de una muerte fetal anteparto incrementa el riesgo de bajo peso al nacer, con una de OR 6.4, IC 95% (0.78-52.56), sobre todo en aquellas muertes fetales inexplicadas que asociaron retraso del crecimiento.<sup>47</sup>

- **Periodo intergenésico**

Cuando existe un periodo intergenésico menor a seis meses, la ORa para bajo peso es de 1.26 IC 95% (1.18-1.33). Si el periodo intergenésico es mayor a 60 meses la ORa es 1.29 IC 95% (1.2-1.39).<sup>48</sup>

#### 1.1.4.4 Complicaciones durante la gestación actual

- **Estados hipertensivos del embarazo**

La hipertensión arterial crónica (HTA) se asocia con bajo peso al nacer y, de la misma manera, los cuadros hipertensivos propios del embarazo también incrementan el riesgo de una restricción del crecimiento fetal. El desarrollo de una preeclampsia leve en la gestación actual presenta un RR 1.3 IC 95% (1.3-1.4), una preeclampsia grave presenta un RR 2.5 IC 95% (2.3-2.8), un síndrome de HELLP presenta un RR 3.8 IC 95% (3.2-4.5) y una eclampsia presenta un RR 3.5 IC 95% (2.2-5.7).<sup>41</sup>

- **Gestación múltiple**

El riesgo de bajo peso al nacer en gestaciones múltiples es elevado, ocurriendo en un 25% de las gestaciones dobles y en un 60% de las gestaciones triples y cuádruples. Este riesgo se incrementa en el caso de gestaciones monocoriales-biamnióticas debido a la patología placentaria que se puede desarrollar en estos casos.<sup>49</sup>

- **Exposición a teratógenos**

La exposición a diferentes teratógenos se ha relacionado con alteraciones en el crecimiento fetal. Este efecto es dependiente de la capacidad teratogénica de cada sustancia, la duración de cada exposición, dosis y la predisposición individual genética para el metabolismo de esa droga. El uso de determinados antineoplásicos (ciclofosfamida), antiepilépticos (ácido valproico) o fármacos anti-trombóticos (warfarina) se han relacionado con bajo peso al nacer.<sup>49</sup>

- **Infecciones fetales**

Se estima que la infección intrauterina puede ser la patología primaria subyacente en aproximadamente un 5-10% de los casos. La malaria provoca el mayor número de retrasos de crecimiento intrauterino a nivel mundial. Otras enfermedades infecciosas que pueden alterar el crecimiento fetal son el citomegalovirus, la rubeola, toxoplasmosis, varicela y sífilis.<sup>49</sup> Son responsables del PEG anómalo.

- **Cromosomopatías**

Las cromosomopatías, al igual que las infecciones, son responsables del PEG anómalo. Al menos el 50% de los fetos con trisomía 13 y 18 presentan alteraciones del crecimiento fetal.<sup>49</sup> También se ha descrito su asociación con triploidias, delección del brazo corto del cromosoma 4, mosaicismo placentario y disomía monoparental.<sup>28</sup>

- **Alteraciones placentarias y del cordón umbilical**

Algunas alteraciones placentarias (infartos, abruptio, hemangiomas y corioangiomas) y del cordón umbilical (inserción velamentosa o marginal del cordón umbilical) se han relacionado con bajo peso. La identificación aislada de una arteria umbilical única, sin

alteraciones anatómicas o cromosómicas asociadas, se asocia a bajo peso al nacer en algunos estudios pero no así en otros <sup>49</sup>

### 1.1.5 Diagnóstico

Uno de los mayores retos en esta patología es el diagnóstico ya que, frecuentemente, no es detectado en la práctica clínica. Está descrito que aproximadamente el 75 % de los fetos no presentan diagnóstico prenatal.<sup>50</sup> Esta cifra empeora en gestaciones de bajo riesgo, siendo correctamente diagnosticados únicamente un 15%.<sup>51</sup>

La ecografía es la herramienta principal utilizada en nuestro medio para el diagnóstico y manejo de las alteraciones del crecimiento fetal y debe ser considerada el método de elección debido a su alta fiabilidad y reproducibilidad.<sup>52</sup>

#### 1.1.5.1 Cálculo ecográfico del peso fetal.

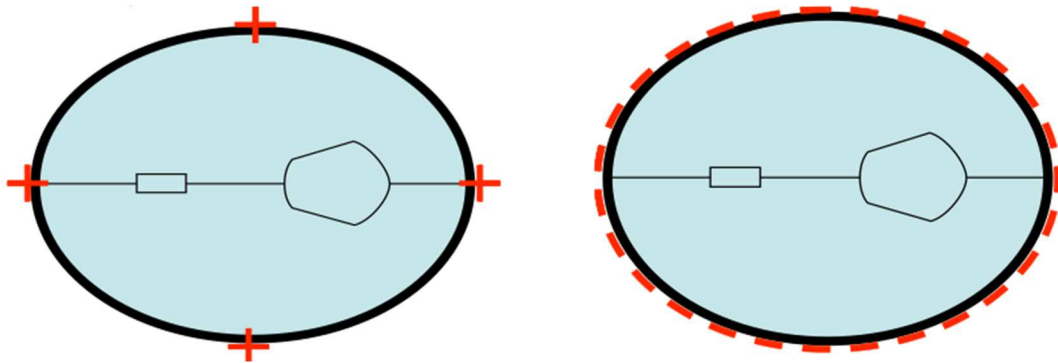
La estimación ecográfica del peso fetal requiere tres pasos:

1. La correcta asignación de un feto a su edad gestacional
2. La estimación del peso a partir de la biometría fetal
3. El cálculo del percentil de peso en el que se encuentra el feto.

En 1975, *Campbell and Wilkin* publicaron por primera vez una ecuación para calcular el peso fetal estimado en base a las medidas ecográficas de la circunferencia abdominal y cefálica.<sup>49,53</sup> Posteriormente se publicaron más ecuaciones que incluían otras medidas eco-biométricas como el diámetro biparietal, la longitud femoral y diámetro occipito-frontal. La ecuación que incluye el diámetro biparietal, la circunferencia abdominal y la longitud femoral parece que proporciona de forma más aproximada el cálculo de peso fetal.<sup>54</sup>

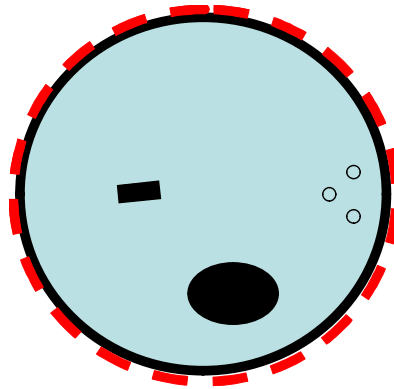
Actualmente se realizan cuatro medidas biométricas fetales que posteriormente facilitarán el peso fetal estimado.<sup>55</sup>

- **Diámetro biparietal (DBP):** se obtiene en un corte transversal transtalámico, con un ángulo de insonación lo más cercano a 90°. Corte simétrico, en el que se visualiza toda la hoz cerebral, los tálamos simétricos y en la parte anterior el *cavum* del *septum pellucidum*.
- **Circunferencia cefálica (CC):** se obtiene en el mismo plano que el diámetro biparietal. Se mide la circunferencia cefálica en este plano. (Imagen 3)



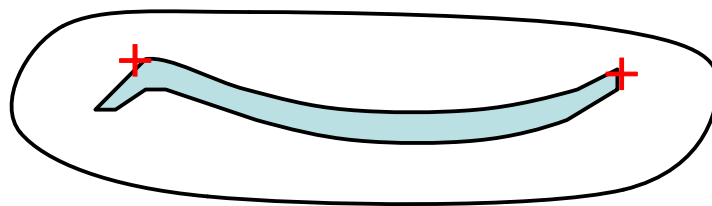
*Imagen 3. Corte transversal transtalámico para la medición del DPB y de la CC. Ultrasound handbook. INTERGROWTH 21st. DRAFT 27. 2009.*

- **Circunferencia abdominal (CA):** se obtiene en realizando un corte abdominal transversal en el que se visualice un segmento corto de la vena umbilical en el tercio anterior del abdomen, la cámara gástrica y todo el recorrido de una costilla fetal. No se deben visualizar en este corte ni los riñones ni la vejiga. (Imagen 4)



*Imagen 4. Corte transversal abdominal para la medición de la circunferencia abdominal. Ultrasound handbook. INTERGROWTH 21st. DRAFT 27. 2009.*

- **Longitud femoral (LF).** Se obtiene en un plano longitudinal que recorra toda la longitud del fémur fetal con un ángulo de insonación próximo a 90°. En la medición se debe evitar medir desde el trocánter mayor porque sobreestima el valor. (Imagen 5)



*Imagen 5. Corte longitudinal para la medición del fémur fetal. Ultrasound handbook. INTERGROWTH 21st. DRAFT 27. 2009*

Este peso calculado por ecografía varía con respecto al peso real al nacer en un 20% en el 95% de los casos y, en el 5% restante, la variación es mayor al 20%.<sup>56</sup> Hay estudios que plantean un margen de error menor, entre un 7-10%.<sup>57</sup>

Cuanto más próximo al parto se realice el cálculo del peso fetal, más exacto será el mismo. La estandarización de las medidas, incluso para los ecografistas más experimentados, mejora la precisión en el cálculo del peso.<sup>58</sup>

La medida de la circunferencia abdominal es la medida biométrica aislada más sensible para detectar alteraciones del crecimiento fetal debido a su buena correlación con el peso fetal<sup>59,61</sup> y el PFE menor al percentil 10 es el parámetro más específico. Cuando el crecimiento fetal se ve comprometido, la CA es menor de lo esperado debido a la disminución de tejido adiposo abdominal y la disminución del tamaño hepático secundario al descenso del almacén hepático de glucógeno. Se recomienda sospechar un defecto de crecimiento fetal cuando la medida de la CA se desvía más de un 10% de lo esperado en la curva individual de crecimiento.<sup>54,58</sup> De acuerdo a un estudio realizado por *Warsof et al* en 3616 pacientes, con embarazos correctamente datados antes de la semana 24, la CA predice bajo peso al nacer con una sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo de 61%, 95%, 86% y 83 % respectivamente. Así mismo, concluyeron que el momento adecuado para el cribado del bajo peso son las 34 semanas de gestación y que la precisión en el diagnóstico mejoraba cuando se realizaba en las dos semanas previas al parto.<sup>59</sup>

Una vez obtenido el PFE, se debe calcular el percentil en función de sexo fetal y de la edad gestacional. La datación de la gestación debe de ser rigurosa para asignar correctamente el percentil de peso.



La gran mayoría de las sociedades científicas internacionales definen bajo peso para la edad gestacional si es menor del percentil 10. La desventaja de establecer este punto de corte es que incluye fetos con bajo peso sanos que no requieren vigilancia. Si consideramos únicamente como bajo peso aquellos que están por debajo del percentil 3, identificaremos mejor los casos del verdadera restricción de crecimiento pero disminuirán los diagnósticos de los retrasos de crecimiento leve que también presentan mayor riesgo de mortalidad intrauterina.<sup>60</sup>

Existen múltiples curvas de referencia que difieren entre ellas por ser poblacionales o de fetos a término sanos, de diferentes áreas geográficas, para los diferentes géneros, basadas únicamente en la circunferencia abdominal o bien customizadas en función de paridad, etnia y características maternas.

En 2008 *Figueras et al*, realizaron un estudio sobre 16.825 pacientes de su centro para analizar los diferentes factores biológicos que pueden influir en el crecimiento fetal y crearon una calculadora de peso fetal a partir los datos obtenidos, que proporciona el percentil de peso en función de la edad gestacional y el sexo fetal (<http://medicinafetalbarcelona.org/calcul/>).<sup>61</sup>

#### **1.1.5.2 Estudio hemodinámico Doppler.**

Una vez se ha realizado el diagnóstico de sospecha de retraso de crecimiento, se debe llevar a cabo una serie de pasos para establecer el control del bienestar fetal.

El estudio hemodinámico fetal es una herramienta fundamental para el control de bienestar fetal, manejo y la toma de decisiones en casos de restricción de crecimiento. La contribución principal del estudio Doppler ha sido la monitorización de la hipoxia fetal crónica. El deterioro fetal en la hipoxia crónica se asocia a una secuencia temporal de cambios hemodinámicos en diferentes territorios, que refleja la adaptación inicial y la progresiva claudicación de la fisiología fetal a la hipoxia. Estos cambios siguen una historia natural relativamente constante y han permitido mejorar la capacidad de determinar el momento de finalización de la gestación de fetos sometidos a hipoxia grave.<sup>59,62</sup>

Así mismo, es una herramienta clave en el diagnóstico y la clasificación, fundamental para diferenciar los fetos sanos PEG de las alteraciones de crecimiento en el CIR tardío.

- **Doppler arteria umbilical**

Estudio de la onda de velocidad de flujo (OVF) de un asa libre de cordón, con estudio del índice de pulsatilidad (IP). La vasoconstricción crónica produce una disminución de los diámetros lumenales e hipertrofia la capa media arterial, con un aumento de la impedancia vascular que se refleja en el incremento de la pulsatilidad en la arteria umbilical (AU). Si progresa este compromiso placentario, se incrementan las resistencias placentarias y, como consecuencia, se puede evidenciar la ausencia del flujo diastólico e incluso aparición de un flujo reverso. El estudio Doppler de la arteria umbilical es la única medida que proporciona información diagnóstica y pronóstica para el manejo del CIR. Hay evidencia que sugiere que su estudio en embarazos de alto riesgo mejora los resultados perinatales y reduce en un 29% las muertes perinatales.<sup>60,63</sup> El hallazgo de un flujo diastólico ausente o reverso, precede con una semana de antelación el deterioro fetal agudo. Por encima de las 30 semanas de gestación, el riesgo de mortalidad intrauterina supera el riesgo asociado a la prematuridad y el parto está justificado.<sup>64</sup> En caso de los CIR con debut precoz, la utilización únicamente de la arteria umbilical no está indicado para recomendar la finalización de la gestación y se debe ampliar el estudio Doppler al sistema venoso para determinar la tasa y el grado de deterioro fetal.<sup>60</sup>

Este parámetro ha sido utilizado en los últimos 20 años como herramienta imprescindible para el diagnóstico de retraso de crecimiento intrauterino y era determinante para diferenciar el CIR del PEG. Si en el estudio hemodinámico, el IP de la AU era normal, se catalogaba con PEG. Actualmente, este concepto ha cambiado, ya que numerosos estudios han demostrado que la alteración de este parámetro únicamente detecta los casos precoces y severos, pero no se altera en los casos de insuficiencia placentaria moderada o aquellos con un debut tardío, que también se asocian a mayor morbi-mortalidad perinatal. Como conclusión final, el Doppler de la AU ya no se puede usar como parámetro único para diferenciar el PEG del CIR.<sup>4, 8, 57, 62, 64</sup>

- **Doppler arteria cerebral media**

La arteria cerebral media (ACM) se origina en el polígono de Willis, discurre a lo largo del ala del esfenoides y acaban en 2-4 ramas terminales. Aporta el 80% de la irrigación de los hemisferios cerebrales y recibe en torno al 5% del gasto cardíaco. La OVF de la ACM es típica de un flujo de alta resistencia. El IP de la ACM se incrementa progresivamente a partir de la semana 15 y después disminuye hacia el término de la gestación.<sup>59</sup>

El IP de la ACM informa sobre la existencia de vasodilatación cerebral, que es un marcador tardío de hipoxia, con una especificidad aceptable pero baja sensibilidad. Se ha demostrado una asociación entre la vasodilatación cerebral y malos resultados perinatales y neurológicos. Sin embargo, no está claro si es suficiente para justificar la prematuridad. El estudio Doppler de la ACM tiene una capacidad limitada para determinar el grado de acidosis y resultados perinatales adversos en CIR precoz y no debe de ser utilizada para determinar el momento adecuado de finalización de la gestación. Sin embargo, es de particular utilidad en el manejo del retraso de crecimiento tardío, debido a que en estos casos, el estudio de la AU suele ser normal y suele ser éste, el único parámetro alterado. Los fetos que presentan vasodilatación cerebral presentan un riesgo incrementado por seis de cesárea por riesgo pérdida de bienestar fetal. Este dato es importante debido a la alta tasas de inducciones en estos fetos a término.<sup>4,60,61</sup>

- **Índice cerebro-placentario**

El Índice cerebro-placentario (ICP) es el parámetro que mejor cataloga los PEG de las verdaderas restricciones de crecimiento, sobre todo en fases moderadas y tardías. En modelos animales y clínicos este ratio ha demostrado ser más sensible para detectar hipoxia que sus componentes por separado.<sup>65</sup> Se obtiene dividiendo el IP de la ACM entre el IP de la AU. Este índice mejora de forma sustancial la sensibilidad de la AU y la ACM por separado. Combina la valoración del incremento de resistencias vasculares a nivel de la placenta (IP AU) y la disminución de las resistencias cerebrales o vasodilatación cerebral (IP ACM). Este parámetro se altera cuando sus componentes individuales comienzan a cambiar pero todavía están en rangos normales. En retrasos de crecimiento tardío, se presenta alterado antes del parto en un 20-25% de los casos.<sup>4,61</sup>

- **Doppler ductus venoso**

El estudio Doppler del ductus venoso (DV) es el parámetro aislado más potente para predecir un riesgo a corto plazo de muerte fetal intrauterina en retrasos de crecimiento con debut precoz. Muchos estudios han demostrado que la OVF del DV se altera únicamente en fases finales de grave compromiso fetal. El flujo diastólico ausente o reverso durante la contracción atrial (onda “a”) se asocia a una mayor mortalidad perinatal independientemente de la edad gestacional. La presencia de esta alteración hemodinámica justifica de forma suficiente la finalización de la gestación. La alteración del DV precede a una disminución de la variabilidad a corto plazo en el registro cardiotocográfico y, en el 90% de los casos, se altera entre 48-72 horas antes que el perfil biofísico.<sup>4,61</sup>

- **Istmo aórtico**

La alteración a nivel del istmo aórtico (IA) se asocia con un incremento de mortalidad y morbilidad neurológica en retrasos de crecimiento severos de inicio precoz. El estudio del IA es reciente en la práctica clínica habitual. Refleja el balance entre las resistencias a nivel del SNC y la circulación periférica. El hallazgo de un flujo reverso a nivel del IA es un signo avanzado de deterioro y parece que precede en una semana a la alteración del DV. Pese a que no es un buen marcador predictivo a corto plazo de mortalidad intrauterina, si parece ser un predictor excelente de morbilidad neurológica. A nivel práctico, muchos autores proponen incluirlo en los protocolos de manejo, como signo de insuficiencia placentaria severa e indicativo del parto a partir de las 34 semanas de gestación.<sup>4,61</sup> (Imagen 6)

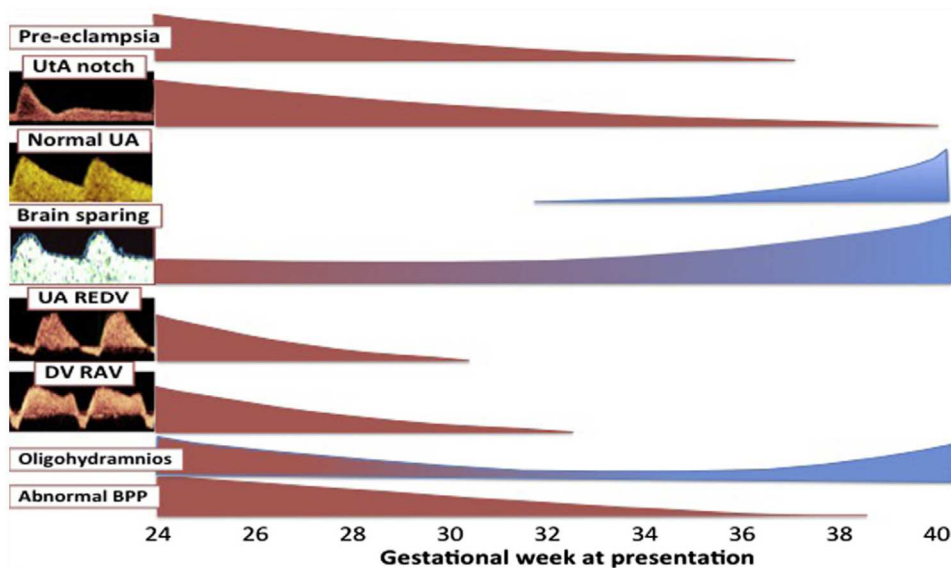


Imagen 6. Signos clínicos de disfunción placentaria y edad gestacional asociada a su presentación. UA (arteria umbilical). AU REDV (flujo diastólico reverso en arteria umbilical). DV RAV (onda a reversa en ductus venoso). BPP (perfil biofísico).<sup>60</sup>

Los factores que mejor predicen resultados perinatales adversos de forma independiente son el ICP, el Doppler de la arterias uterinas y el bajo peso extremo (peso fetal < percentil 3). Cuando cualquiera de estos tres parámetros está alterado el riesgo se incrementa. En un estudio realizado comparando 500 fetos con bajo peso y 500 fetos con normopeso, el riesgo de cesárea urgente por riesgo de pérdida de bienestar fetal (RPBF) o acidosis neonatal era 8% en controles, 11% en bajo peso con los tres parámetros normales y 36% en los casos de bajo peso con cualquiera de los tres parámetros anteriormente citados alterado.<sup>4</sup>

### 1.1.6 Clasificación

Existen varias clasificaciones para esta patología, que comparten las mismas bases fisiopatológicas. Los fetos identificados como “pequeños” constituyen un grupo heterogéneo desde el punto de vista de la etiología, conducta y pronóstico, de tal manera que dentro de esta definición general se incluye varios subgrupos que es muy importante saber diferenciar.

Según la S.E.G.O<sup>1</sup>, se pueden clasificar en función de su etiología en varios grupos:

1. **PEG constitucional:** Sin alteraciones estructurales, líquido amniótico normal, Doppler de la arteria umbilical normal y velocidad de crecimiento normal.
2. **PEG anómalo:** Con anomalías genéticas, estructurales o secundarias a infección.
3. **Crecimiento intrauterino restringido:** Son aquellos que presenta una función placentaria alterada, identificada por Doppler anómalo de la arteria umbilical o bien una marcada reducción de la velocidad de crecimiento.  
Dentro de este grupo, existen diferentes grados en función de su alteración hemodinámica.

El Hospital *Clinic de Barcelona*, ha elaborado un protocolo sobre los defectos de crecimiento fetal, cuya clasificación se fundamenta en las mismas bases que los protocolos de la S.E.G.O, pero su claridad en la clasificación es muy útil para el manejo en la práctica clínica.

1. **PEG anormal:** PFE menor de percentil 10 con anomalía estructural mayor o genética.
2. **PEG normal:** PFE mayor o igual al percentil 3 y menor percentil 10 con estudio hemodinámico normal.
3. **CIR:** Presenta una verdadera restricción de crecimiento con extremado bajo peso o bien alteraciones hemodinámicas compensatorias.

Existen diferentes subtipos:

**Tipo I:** alguno de los siguientes criterios

- PFE menor a percentil 3.
- ICP <percentil 5 (en dos ocasiones separadas por más de 12 horas)
- IP ACM <percentil 5 (en dos ocasiones separadas por más de 12 horas)
- IP medio de arterias uterinas mayor al percentil 95.

**Tipo II:** PFE < percentil 10 y alguno de los siguientes criterios:

- Flujo diastólico ausente en la arteria umbilical, por lo menos en más del 50% de ciclos en asa libre en ambas arterias, en dos ocasiones separadas por más de 12 horas)
- Flujo diastólico reverso en istmo aórtico en dos ocasiones separadas por más de 12 horas.

**Tipo III:** PFE <percentil 10 y alguno de los siguientes criterios:

- Flujo reverso diastólico en la arteria umbilical (en más del 50% de los ciclos, en las dos arterias y en dos exploraciones separadas por más de 12 horas)
- IP del ductus venoso >percentil 95.
- Pulsaciones venosas de manera dícrota y persistente por dos determinaciones separadas por más de 12 horas.

**Tipo IV:** PFE <percentil 10 y alguno de los siguientes criterios:

- Registro cardiotocográfico patológico (variabilidad ausente no justificada por medicación sedante y/o patrón decelerativo)
- Flujo diastólico reverso en ductus venoso.

Esta clasificación, permite un algoritmo de manejo clínico que establece las pautas de control y el momento más adecuado de finalización de gestación para obtener los mejores resultados perinatales posibles.(Imagen 7)

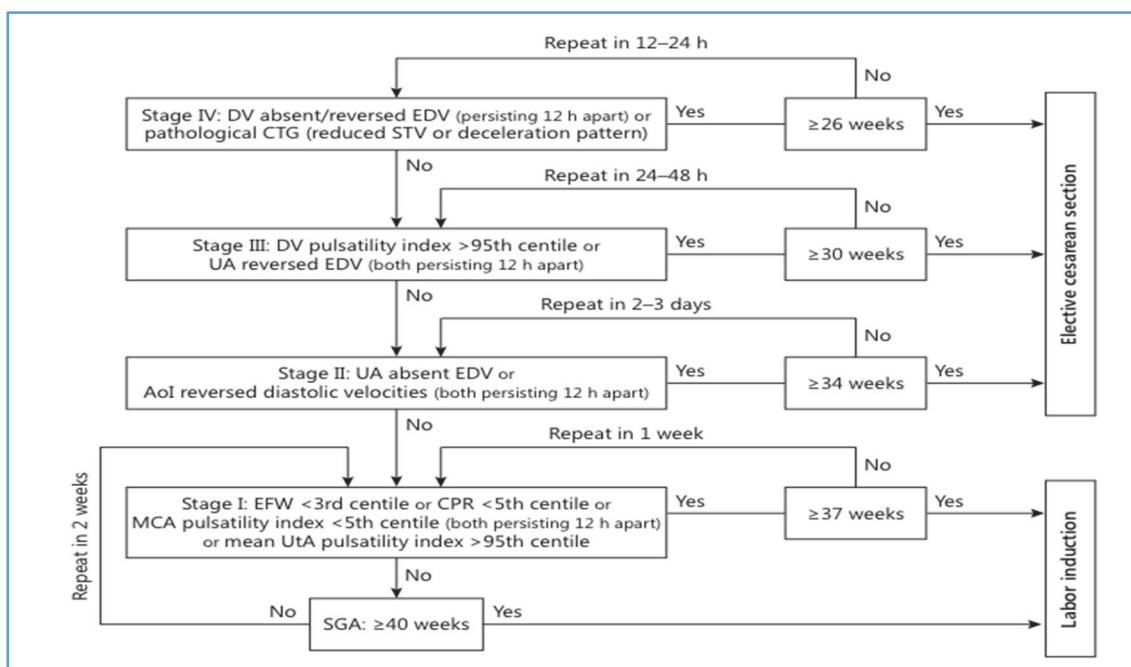


Imagen 7. Algoritmo propuesto por Figueras et al. para el manejo clínico del retraso de crecimiento.<sup>4</sup>

La cascada de deterioro hemodinámico y alteración del estudio Doppler no sigue siempre la misma secuencia en el retraso de crecimiento intrauterino. Esto se debe a que dentro de esta clasificación, que se basa únicamente en el estudio Doppler, existen dos subgrupos de retraso de crecimiento, precoz y tardío, que se diferencian en el momento de debut, grado de disfunción placentaria y alteración hemodinámica con diferentes resultados perinatales. La alteración del estudio Doppler de la arteria umbilical, ha sido el parámetro más utilizado durante muchos años para diferenciar el verdadero retraso de crecimiento y el bajo peso gestacional. La normalidad en el estudio de la arteria umbilical, que se presenta en torno al 80% de los fetos con un peso menor al percentil 10<sup>8</sup>, catalogaba directamente ese bajo peso como gestacional, como niño sano y tranquilizaba en cuanto al seguimiento. En 2008, Figueras y Gardosi, publicaron un estudio sobre la efectividad del estudio Doppler de la arteria umbilical para catalogar fetos con bajo peso en riesgo de malos resultados adversos. Sobre una población de 7645 pacientes, 963 (12.6%)

presentaron bajo peso al nacer, de los cuales, 594 (62%) no fueron diagnosticados prenatalmente. Del resto de los recién nacidos correctamente diagnosticados prenatalmente, 369 (38.3%), 299 (31%) tenía un estudio Doppler normal y 70 (7%) presentaban el Doppler alterado. Comparados ambos grupos, se objetivaron peores resultados obstétricos en aquellos fetos con bajo peso y estudio Doppler de la arteria umbilical alterado. Sin embargo, los fetos con bajo peso y estudio Doppler normal, presentaban más riesgo de complicaciones con respecto al grupo de fetos con normopeso, incluyendo preeclampsia, bajo score de Apgar, acidosis, cesárea urgente por pérdida de bienestar fetal y morbilidad neonatal. A partir de aquí, se cuestionó la afirmación de que el estudio Doppler de la arteria umbilical diferenciaba al bajo peso constitucional de la verdadera restricción del crecimiento. La realidad es que fetos con verdaderas restricciones de crecimiento pueden presentar estudio Doppler AU normal. El motivo es que el Doppler de la AU no detecta formas moderadas de insuficiencia placentaria, sino que únicamente detecta casos severos de disfunción placentaria que ocasionan un aumento de resistencias a este nivel.<sup>8</sup> La disfunción placentaria moderada esta presente en una pequeña proporción de CIR precoz y la inmensa mayoría de los CIR tardíos.<sup>66</sup> En estas formas moderadas de restricción de crecimiento, el estudio de la arteria cerebral media es la herramienta más adecuada para identificar a aquellos fetos que presentan más riesgo de resultados perinatales adversos.<sup>67</sup>

En función del momento de debut y del momento del parto, que se correlaciona directamente con el grado de disfunción placentaria, se definen dos tipos de restricción del crecimiento, CIR precoz y CIR tardío. El punto de corte para definir ambas categorías se ha propuesto de forma arbitraria como 32-34 en el momento del diagnóstico y 37 semanas en el momento del parto. En un estudio reciente, 32 semanas para el diagnóstico y 37 para el parto era el punto de corte que mejor diferenciaba ambas categorías desde el punto de vista clínico y pronóstico<sup>19</sup>. En octubre de 2016, se publicaron los criterios Delphi realizado por un grupo de expertos, confirmando el punto de corte para diferenciar ambas entidades y estableciendo los criterios ecográficos necesarios para el diagnóstico. (Imagen 10)<sup>119</sup>

### **CIR precoz**

Debuta antes de la semana 32 de gestación y el parto se produce antes de la semana 37. Representa un 20-30% de todos los CIR. En estos casos, el grado de disfunción placentario es severo que genera una hipoxia fetal crónica. El estudio de la AU está alterado en una gran proporción de los casos y se asocia a preeclampsia severa hasta en un 50% de los casos. Si progresa en el tiempo, la situación fetal se deteriora y evoluciona a una hipoxia y acidosis, que se refleja en la cascada de alteraciones en el estudio Doppler (Imagen 8) y que generalmente desencadena la finalización



electiva del embarazo. Una alteración tan precoz y severa en el crecimiento fetal se asocia a danos fetales severos e incluso muerte fetal antes del término. El manejo de estos casos mediante la utilización del estudio Doppler permite encontrar un balance entre el riesgo de mortalidad intrauterina y el riesgo de la prematuridad si se decide la finalización de la gestación.<sup>4</sup>

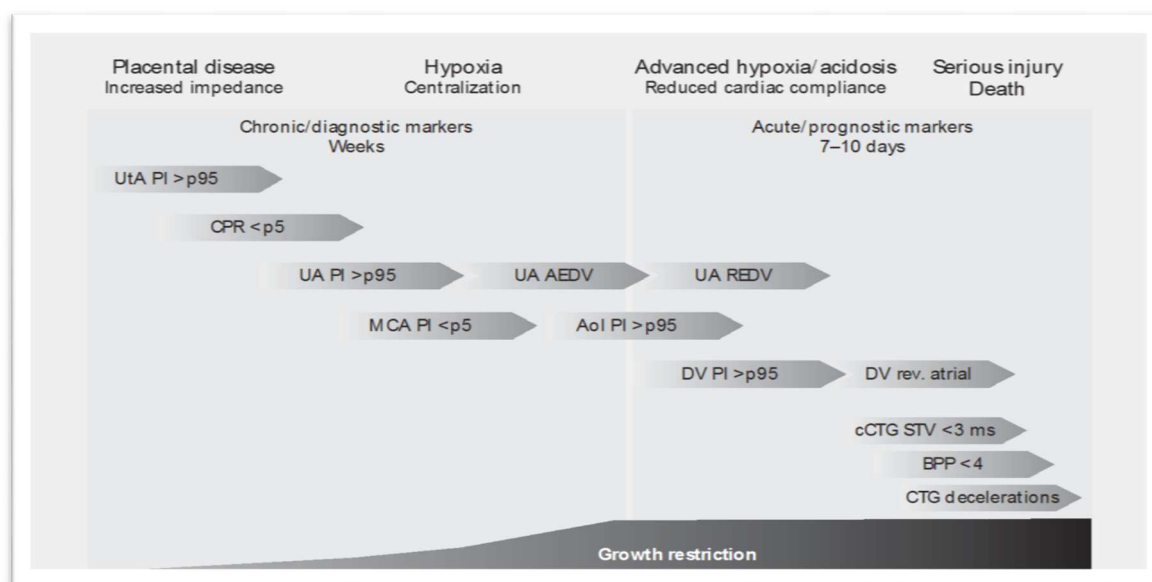


Imagen 8. Esquema del deterioro fetal y alteración hemodinámica en el retraso de crecimiento severo precoz propuesto por Figueras et al.<sup>4</sup>

## CIR tardío

Debuta a partir de la semana 32 y el parto ocurre a partir de la semana 37. Representa el 70-80% de los retrasos de crecimiento. El grado de disfunción placentaria es moderado y el estudio Doppler de la arteria umbilical es normal en la inmensa mayoría de los casos. El parámetro hemodinámico que se altera en la mayoría de los casos es el ICP, a expensas de una vasodilatación cerebral. En un 25% de los casos encontramos un IP ACM menor al percentil 5, que refleja una vasodilatación avanzada y un grado de hipoxia crónica. El deterioro fetal asociado a DV alterados no se observa en estos casos de disfunción placentaria moderada. La cascada de alteración del estudio hemodinámico es diferente a la del CIR precoz. (Imagen 9) Pese a ser una forma más moderada y benigna de retraso de crecimiento, presenta un riesgo no desdeñable de deterioro fetal agudo responsable de una mayor morbilidad perinatal asociada a distress fetal intraparto y acidosis neonatal. No presenta una cascada de alteración Doppler tan bien definida como el CIR precoz, y se puede producir un deterioro fetal rápido y agudo sin presentar alteraciones Doppler premonitorias como en el CIR precoz que nos permitan predecir esta situación. Esto se puede explicar debido a la peor tolerancia a la hipoxia de los fetos a término, la mayor frecuencia de

contracciones en esta edad gestacional y en algunos casos el deterioro rápido y agudo de la función placentario. Para obtener mejores resultados perinatales en estos casos, prima más realizar un correcto diagnóstico disminuyendo las tasas de no diagnóstico prenatal que el reto del manejo antes de decidir la finalización de la gestación. En estos casos, una vez alcanzado el término no esta justificado no finalizar la gestación.

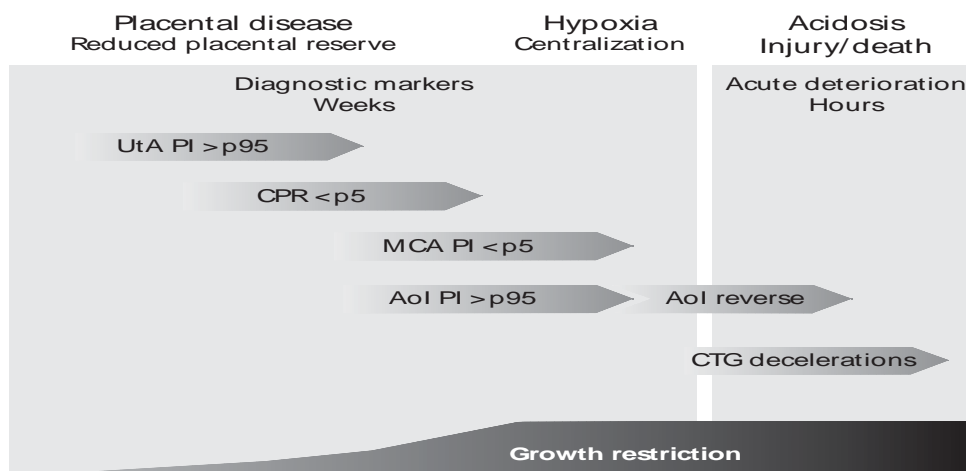


Imagen 9. Esquema del deterioro fetal y alteración hemodinámica en el retraso de crecimiento moderado-tardío propuesto por Figueras et al. <sup>4</sup>

|   |   |
|---|---|
| <p><i>Early FGR:</i><br/>GA &lt; 32 weeks, in absence of congenital anomalies</p> <p>AC/EFW &lt; 3<sup>rd</sup> centile or UA-AEDF</p> <p>Or</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. AC/EFW &lt; 10<sup>th</sup> centile combined with</li> <li>2. UtA-PI &gt; 95<sup>th</sup> centile and/or</li> <li>3. UA-PI &gt; 95<sup>th</sup> centile</li> </ol> | <p><i>Late FGR:</i><br/>GA ≥ 32 weeks, in absence of congenital anomalies</p> <p>AC/EFW &lt; 3<sup>rd</sup> centile</p> <p>Or at least two out of three of the following</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. AC/EFW &lt; 10<sup>th</sup> centile</li> <li>2. AC/EFW crossing centiles &gt; 2 quartiles on growth centiles*</li> <li>3. CPR &lt; 5<sup>th</sup> centile or UA-PI &gt; 95<sup>th</sup> centile</li> </ol> |
| <p>*Growth centiles are non-customized centiles. AC, fetal abdominal circumference; AEDF, absent end-diastolic flow; CPR, cerebroplacental ratio; EFW, estimated fetal weight; GA, gestational age; PI, pulsatility index; UA, umbilical artery; UtA, uterine artery.</p>   |   |

Imagen 10. Definiciones y criterios diagnósticos para diferenciar CIR precoz de CIR tardío en ausencia de malformaciones según el criterio de expertos. <sup>119</sup>

Ambas formas de retraso de crecimiento, pese a tener diferentes formas de presentación, se asocian con malos resultados perinatales y ambas se originan por una disfunción placentaria. En el caso del CIR precoz, se ha demostrado que la insuficiencia placentaria se desencadena por una placentación anómala en épocas tempranas de la gestación. Los cambios histopatológicos reflejan hipoperfusión placentaria secundaria a una vasoconstricción crónica y cambios en las vellosidades terminales, con hipertrofia de la pared vascular y disminución del calibre del vaso. Esto justifica las alteraciones hemodinámicas encontradas a nivel de la arteria umbilical. En casos de flujo diastólico ausente en la AU, se han encontrado lesiones placentarias como fibrosis de las vellosidades terminales, hipovascularización placentaria y fenómenos hemorrágicos endovasculares.<sup>68</sup> En el caso del CIR tardío, es un grupo más heterogéneo y no está claro si el origen de la disfunción placentaria es secundario a una placentación precoz anómala con un fenotipo de presentación menos severo o a un daño placentario tardío producido en fases más tardías de la gestación.<sup>68</sup>

En algunos estudios, comparando las placentas de gestaciones a término con normopeso, las placentas en los casos de CIR tardío presentan una mayor incidencia de fibrosis e hipovascularización sugestivas de eventos trombóticos fetales.<sup>69</sup>

### **1.1.7 Morbilidad y mortalidad perinatal asociada**

La especial insistencia en la obstetricia actual de optimizar los recursos disponibles y la información clínica para detectar aquellas gestaciones más susceptibles de sufrir una alteración en el crecimiento fetal, radican en que no son pocos los efectos secundarios y la morbimortalidad asociada a esta patología. El retraso de crecimiento intrauterino se asocia con mayores tasas de mortalidad intrauterina y perinatal, siendo responsable del 50% de las muertes perinatales pretérmino y del 20% de las muertes perinatales a término.<sup>70</sup> Además la restricción del crecimiento fetal se asocia con mayores tasas de distress intraparto y acidosis metabólica que incrementa el riesgo de encefalopatía hipóxico-isquémica y parálisis cerebral. Además, cada vez hay mas evidencia que abala que la restricción de crecimiento intrauterino predispone a diferentes patologías en la infancia y en la vida adulta.

En un estudio realizado en 2015 en el que se analizó la distribución y el momento de mayor morbimortalidad fetal en relación con el peso al nacer, se objetivó que, en una muestra de 1.170.534 gestaciones, la mortalidad perinatal era mayor con pesos inferiores al percentil 2,3, disminuyendo progresivamente a medida que se incrementaba el peso y el percentil, siendo mínimas en tono al percentil 80-90, y volviendo a incrementarse a partir de aquí.<sup>71</sup> (Imagen 11)

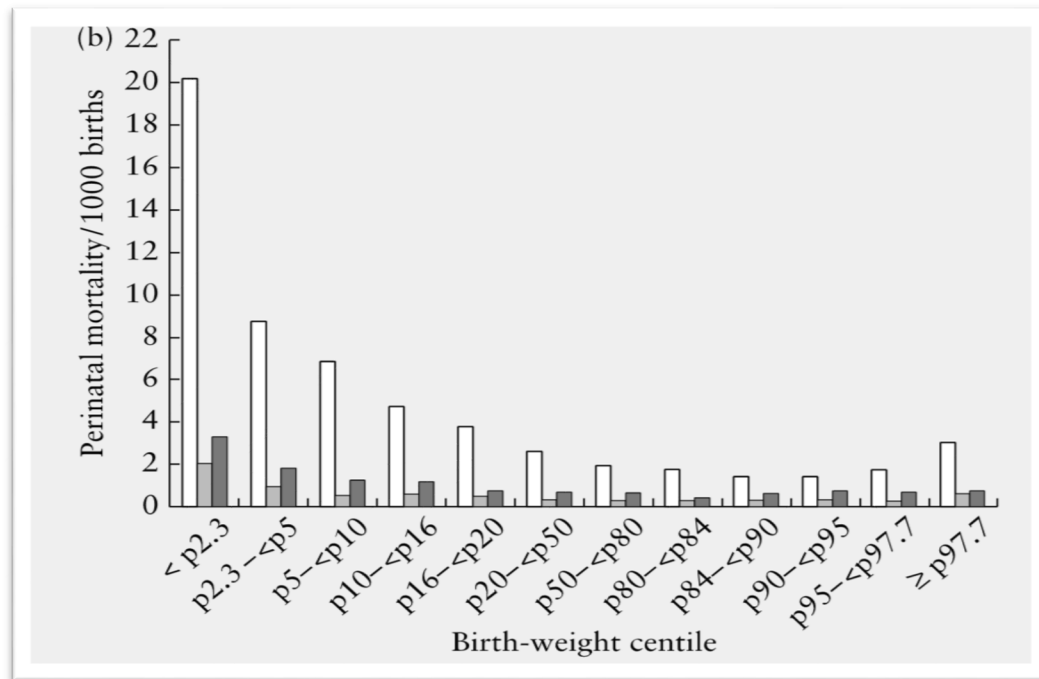


Imagen 11. Mortalidad perinatal en función del percentil de peso en recién nacidos entre la semana 28 y 40.<sup>71</sup>

□, Antepartum period; ■, intrapartum period; ■, neonatal period.

Como detalle curioso, en este mismo estudio, propone que el crecimiento fetal puede ser menor de lo que le corresponde por su potencial total genético, en mayor o menor grado, para ajustarse lo máximo posible en el momento del nacimiento a las características físicas maternas y disminuir la morbilidad asociada a este proceso en un acto de supervivencia de especies.

Otros autores ya han confirmado que las tasas de morbilidad perinatal se incrementan de forma significativa cuando el peso fetal estimado es menor al percentil 3 y cuando independientemente del percentil de peso o de la CA, el Doppler de la AU está alterado.<sup>72</sup>

Uno de los grandes retos del manejo del CIR precoz es el encontrar el momento óptimo para la finalización de la gestación y es aquel en el cual, los riesgos asociados a la prematuridad son

inferiores al riesgo de mortalidad intrauterina. Por ello, en gestaciones pretérmino, añadimos la morbilidad de la prematuridad a la secundaria a la restricción del crecimiento.

De esta manera, entre las 24 y 26 semanas el objetivo es alcanzar la viabilidad fetal. Las tasas de supervivencia son inferiores al 50%.<sup>73,74</sup> En los fetos supervivientes, los riesgos de complicaciones neonatales mayores (hemorragia intraventricular severa y alteraciones motoras severas del neurodesarrollo) se elevan hasta un 80%. Pesos inferiores a 500 gramos y gestaciones menores a 26 semanas se asocian a tasas de mortalidad neonatal superiores al 50%. En esta edad gestacional, la finalización de la gestación suele estar determinada por la patología materna (por ejemplo, preeclampsia grave precoz). (Imagen 12)

Entre las 26 y 28 semanas, el objetivo es alcanzar la supervivencia neonatal. Las tasas de supervivencia neonatal son superiores al 50%, aunque las tasas de supervivencia sin secuelas entre las 26 y 27 semanas se sitúan en torno al 30%.<sup>73,74</sup> Cada día intraútero mejora la supervivencia neonatal en un 2% y el deterioro fetal observado en el Doppler no tiene impacto estadísticamente significativo en los resultados neonatales. La indicación para finalizar en estas semanas es un deterioro fetal tan avanzado que provoque un perfil biofísico < 6 de forma permanente, que confirma un grado de acidosis fetal grave. Las alteraciones hemodinámicas en el sistema venoso precordial no son indicación para intervenir y finalizar la gestación hasta las 28 semanas. (Imagen 12)

Entre las 28 y 32 semanas, el objetivo es mejorar la morbilidad neonatal. La supervivencia neonatal es superior al 70% con 28 semanas y alcanza un 90% con 32 semanas.<sup>75,76</sup> Cada día intraútero aumenta la supervivencia neonatal un 1%. La indicación fetal para finalización de la gestación es un deterioro hemodinámico tal que presente un DV con onda a reversa, ya que si está presente de forma permanente, el riesgo de mortalidad intrauterina está aumentado. Sin embargo, el parto antes de las 30 semanas, no está exento de riesgo y secuelas a largo plazo como alteraciones en el neurodesarrollo hasta la edad de 2 años. (Imagen 12)

Entre las 32 y 34 semanas, el objetivo es conseguir la maduración pulmonar mediante la administración de corticoesteroides. La administración de corticoesteroides antes del parto disminuye las tasas de distress respiratorio, displasia broncopulmonar, hemorragia intraventricular y las tasas de mortalidad global. Entre las 34 y 38 semanas, el objetivo es disminuir los ingresos en Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales.

A partir del término, semana 37-38, una vez diagnosticado el retraso de crecimiento, la demora en la finalización de la gestación no está justificada, ya que es mayor el riesgo intraútero que el riesgo asociado a la finalización de la gestación.<sup>60</sup>

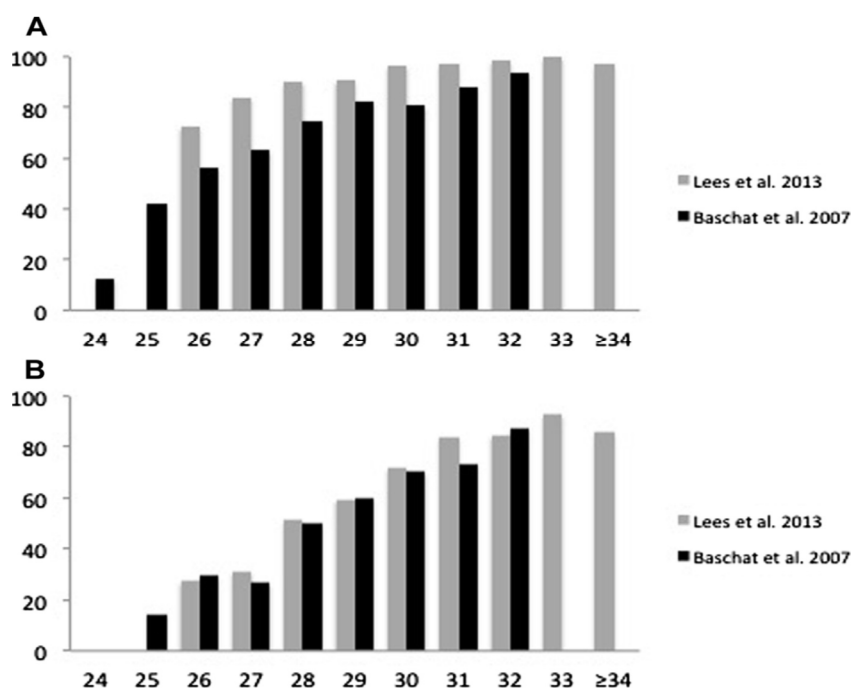


Imagen 12. Datos de supervivencia neonatal (A) y supervivencia neonatal libre de secuelas (B). Comparación de datos del estudio de Lees y Baschat.<sup>74</sup>

Sin embargo, los fetos a término no están exentos de riesgo y de morbilidad asociada. En un estudio publicado por *Jacobsson et al.* en 2008, se observó que las gestaciones a término con retraso de crecimiento severo (peso al nacer <percentil 1), tienen más riesgo (OR 6.6, 95% CI 2.3-18.6) de desarrollar parálisis cerebral que niños de la misma edad gestacional pero con normopeso. En retrasos de crecimiento menos severo (percentil 1-5 peso) a término, el riesgo era menor pero también estaba aumentado (OR 5.2, 95% CI 2.7-10.1). En caso de los RN (Recién nacido) pretérmino, no se encontró diferencias significativas entre casos y controles, lo cual se explica por la etiología multifactorial de la parálisis cerebral asociada a la prematuridad, como la inmadurez de desarrollo neuronal y cerebral. En gestaciones a término, un periodo prolongado de nutrición intrauterina deficiente, incrementa el riesgo de desarrollar parálisis cerebral.<sup>77</sup>

Actualmente, también existe evidencia de que el retraso de crecimiento intrauterino predispone a enfermedades crónicas en la vida adulta, como enfermedades cardiovasculares, patología coronaria, hipertensión arterial y diabetes mellitus tipo 2. Esta afirmación se sustenta en la Teoría propuesta por *Baker*<sup>78</sup> que propone que, la nutrición durante el periodo fetal, infancia y adolescencia temprana cambia la expresión genética y determina la capacidad funcional y metabólica para adaptarse a las condiciones de la vida adulta. Esto refleja la plasticidad del cuerpo durante el desarrollo, cuya estructura y función puede ser permanentemente cambiado durante la vida intrauterina y neonatal precoz.

La teoría de *Baker* responde a la pregunta de por qué la hiponutrición fetal puede predisponer la aparición de enfermedades en la vida adulta. Durante el desarrollo, el desvío de energía hacia órganos preferentes, como el SNC, reduce el aporte hacía otras actividades, como procesos de regeneración tisular. Una respuesta más específica a esta pregunta, se basa en tres sencillas premisas:

-Menor capacidad funcional de órganos claves, como el riñón: una de las teorías sobre la mayor predisposición a la hipertensión en la vida adulta se basa en que estos fetos con crecimiento restringido, nacen con un número menor de nefronas funcionantes.

-Alteraciones en el sistema endocrino y metabólico. Un feto que se desarrolla con restricción de crecimiento, se convierte metabólicamente en “*thrifty*” o ahorrador de energía, a la hora de gestionar sus recursos energéticos. La insulinoresistencia que se asocia recién nacidos con CIR, es interpretada como una respuesta fetal para mantener niveles adecuados de glucosa en sangre, en beneficio del SNC pero a expensas del robo de glucosa en tejidos musculares o crecimiento muscular.

-Las personas nacidas con bajo peso al nacer son más vulnerables a las influencias ambientales externas. Observaciones realizadas en animales, demostraron que el ambiente durante el desarrollo fetal, predispone a cambios permanentes en la estructura y función corporal, así como en la capacidad de respuesta a influencias ambientales externas durante la vida adulta. Por ejemplo, estas personas, reaccionan de forma más patológica al estrés, con niveles muy elevados de cortisol en sangre.

## **1.2 Generalidades sobre cribado bioquímico de aneuploidias**

### **1.2.1 Historia del cribado de aneuploidias**

El cribado combinado de primer trimestre que combina datos ecográficos, marcadores bioquímicos y la edad materna, aporta un método de cribado no invasivo y efectivo para el diagnóstico precoz de cromosomopatías. En la década de los 90, *Nicolaides* y otros investigadores propusieron el uso de marcadores ecográficos y bioquímicos para seleccionar aquellas pacientes con mayor riesgo de presentar un embarazo con Síndrome de Down y proponer únicamente a estas la realización de una prueba invasiva.<sup>79</sup> A partir de aquí, se han propuesto numerosos métodos de cribado durante primer y segundo trimestre de gestación. Estos métodos combinan fundamentalmente la medición de la translucencia nuchal (TN) entre la semana 11 y 13+6 (corresponde con embrión con longitud fetal cráneo-caudal de 45 a 84 mm)<sup>79</sup> y la determinación de marcadores séricos en primer y en segundo trimestre.

La evolución del cribado actual, se ha trasladado al primer trimestre porque el rendimiento es superior que cuando se realiza en el segundo trimestre<sup>80</sup> y por el claro beneficio para las pacientes del diagnóstico precoz.

Los marcadores utilizados durante el cribado combinado de primer trimestre son la fracción beta libre de la Gonadotropina Coriónica Humana ( $\beta$ -hCG) y la Proteína plasmática A asociada al embarazo (PAPP-A). Los marcadores bioquímicos utilizados para el cribado modifican sus niveles en presencia de alteraciones fetales como aneuploidias (trisomía 21, trisomía 13, trisomía 18), defectos de tubo neural y de cierre de pared abdominal.<sup>81,82</sup> Para la detección de la trisomía 21 teniendo en cuenta únicamente la edad materna, y ambos marcadores, la tasa de detección es del 65% con una tasa de falsos positivos del 5%.<sup>83</sup>

### **1.2.2 Características de ambos marcadores bioquímicos (PAPP-A y $\beta$ -hCG)**

#### **1.2.2.1 Proteína plasmática A asociada al embarazo (PAPP-A)**

La PAPP-A es una glicoproteína de la familia de las metaloproteinasas que se expresa a nivel del sincitiotrofoblasto, citotrofoblasto extravellado y células estromales del endometrio decidualizado. Esta hormona fue identificada por primera vez en el suero de una mujer gestante en 1974 y es secretada principalmente por la placenta.<sup>84</sup> Los niveles de PAPP-A aparecen desde



la semana 5 de gestación y se incrementan a lo largo de todo el embarazo. También se ha descrito la presencia de esta hormona en mujeres no gestantes y en hombres .<sup>85</sup>

Durante todo el embarazo, el sistema relacionado con el IGF está envuelto en el crecimiento y desarrollo fetal. IGF-I e IGF-II son dos pequeños péptidos, similares a la insulina, que tiene una acción metabólica, mitogénica y diferenciadora en un amplio rango de tejidos, incluyendo la placenta. Ambos se unen a cualquiera de los seis tipos de proteínas ligadoras de IGF (IGFBP) presentes a nivel plasmático y que son capaces de modular la acción de estos péptidos.<sup>86</sup> Las IGFBP son capaces de modular las acciones del IGF mediante diferentes mecanismos como el cambio de su vida media, transporte y localización del IGF en diferentes tejidos. La unión de la IGFBP y IGF bloquea y disminuye la biodisponibilidad del mismo.<sup>87,88,89</sup> En 1999, *Lawrence*<sup>90</sup> aisló en fibroblastos humanos una proteasa específica dependiente del complejo IGF-IGFBP-4, que fue identificada como PAPP-A. La acción proteolítica de la PAPP-A sobre la IGFBP, modifica de forma importante el mecanismo de desarrollo tisular, favoreciendo la acción del IGF y por tanto el crecimiento del tejido.

Para un correcto desarrollo de la gestación se requiere un entendimiento y desarrollo sincrónico entre el endometrio materno y el tejido embrionario. Durante etapas tempranas de la gestación se ha detectado a nivel plasmático materno niveles elevados de PAPP-A y actividad proteolítica del IGFBP-4, aunque no se ha llegado a desvelar el lugar de producción de dicha proteasa. En 2002 *Giudice et al*<sup>91</sup> identificaron la proteasa específica de IGF-II-IGFBP-4 en el trofoblasto y en las células estromales del endometrio decidualizado materno, formando parte de la superficie de intercambio materno-placentario. A parte del IGFBP-4, la PAPP-A ha sido identificada además como proteasa específica de IGFBP-5<sup>92</sup> y IGFBP-2.<sup>93</sup>

Además, la localización y acción de estos complejos IGFBP es tejido-específico. Por ejemplo, el IGFBP-4 se encuentra en abundancia en fibroblastos y osteoblastos, mientras que el mayor nivel de IGFBP-2 se encuentra a nivel hepático. Este hecho demuestra la correlación positiva entre PAPP-A y LF y AC.<sup>94</sup> Por otro lado, el DBP refleja el crecimiento cerebral, que está regulado por vías diferentes (IGFBP-6) y no está relacionado hasta el momento con la PAPP-A.<sup>94</sup>

En 2003, *Guibourdenche et al*<sup>85</sup>, concluyeron que la producción de PAPP-A in vitro, se asocia a la diferenciación del citotrofoblasto veloso en sincitiotrofoblasto, independientemente de la edad gestacional y sugieren que la fuente de PAPP-A es la superficie de las vellosidades placentarias que están en contacto con la sangre materna. La disminución de los niveles de PAPP-A en sangre materna objetivados en gestaciones con aneuploidía o defectos del crecimiento, traduce una

formación y función defectuosa del sincitiotrofoblasto. En 2003, *Conover et al*, demostraron en ratones modificados genéticamente para presentar una PAPP-A disfuncional, su papel fundamental en el desarrollo y crecimiento embrionario correcto. Estos ratones modificados genéticamente eran viables, aunque su tamaño era un 40% menor que el de que sus homólogos no alterados genéticamente.<sup>94</sup>

En resumen, niveles plasmáticos maternos normales o elevados de PAPP-A se relacionan con una mayor proteólisis y destrucción de IGFBP-4, IGFBP-5 e IGFBP-2, aumentado el nivel de IGF libre y por tanto estimulación el crecimiento fetal.<sup>89,92,94</sup> Sin embargo niveles disminuidos de PAPP-A, se asocian una menor actividad proteolítica sobre el IGFBP, disminuyendo el nivel de IGF libre y su actividad anabólica sobre los tejidos fetales.

#### **1.2.2.2 Fracción beta libre de la Gonadotropina Coriónica Humana ( $\beta$ -hCG)**

La gonadotropina Coriónica humana (hCG) es una glicoproteína producida por las células del sincitiotrofoblasto placentario, compuesta por dos subunidades no covalentes unidas (subunidad  $\alpha$  y  $\beta$ ). Una de estas unidades, la fracción beta libre de la gonadotropina Coriónica humana ( $\beta$ -hCG) se utiliza como marcador bioquímico para el cribado de aneuploidias del primer trimestre.

En 1983 *Lieppman* estudió la posible relación entre  $\beta$ -hCG y malos resultados obstétricos, proponiendo que niveles elevados de  $\beta$ -hCG durante el segundo incrementan el riesgo de parto prematuro (RR 2.8) y alteraciones del crecimiento fetal como bajo peso al nacer (RR 4.0) y crecimiento intrauterino restringido (RR 1.8).<sup>95</sup> El objetivo principal de incluir la  $\beta$ -hCG en el segundo trimestre era implementar el screening de Síndrome de Down, dada la relación demostrada entre niveles elevados de  $\beta$ -hCG y Trisomía 21.<sup>96</sup> Basándose en estudios previos sobre la relación entre niveles elevados de alfa-fetoproteína y malos resultados obstétricos (preeclampsia, parto prematuro, muerte fetal anteparto, retraso de crecimiento), surgieron numerosos estudios que describieron esta misma relación con los niveles elevados de  $\beta$ -hCG en el segundo trimestre.<sup>97,98,99</sup> La teoría para justificar esta relación se basa en que la producción de hCG se incrementa cuando las vellosidades placentarias cultivadas en laboratorio se mantenían con bajos niveles de oxígeno.<sup>100</sup> A partir de aquí, se teorizó que secundario al ambiente hipóxico, se produce una hiperplasia de las células trofoblásticas que conlleva una mayor producción compensatoria de hCG.<sup>101</sup> Una de las cualidades y funciones de la  $\beta$ -hCG es su capacidad angiogénica, conservando las arterias espirales maternas a nivel decidual y miometrial para asegurar un adecuado aporte sanguíneo y asegurar la función placentaria.<sup>102,103</sup> Estudios posteriores confirmaron la hipótesis que justifica que, niveles elevados de  $\beta$ -hCG durante el segundo trimestre son la respuesta a una diferenciación acelerada y prematura del citotrofoblasto

velloso secundario a una placentación anómala en primer trimestre que predispone a patología obstétrica como preeclampsia grave precoz o restricción del crecimiento.<sup>104</sup>

Una vez establecido el cribado de aneuploidias en el primer trimestre como parte del control del embarazo, la mayor parte de los estudios trasladaron el estudio de la  $\beta$ -hCG del segundo al primer trimestre de gestación. La hipótesis presentada fue que bajos niveles de PAPP-A y  $\beta$ -hCG en el primer trimestre se asociaban con mayor riesgo de complicaciones durante la gestación. Una posible explicación para la diferencia de concentración sérica de  $\beta$ -hCG en el primer y segundo trimestre es que en aquellas gestaciones que van a desarrollar complicaciones, los niveles de  $\beta$ -hCG en el primer trimestre están disminuidos por la placentación anómala y se incrementa durante el segundo trimestre por el incremento de su producción secundaria a la hiperplasia compensatoria de las células trofoblásticas secundaria la hipoperfusión e hipoxia placentaria existente<sup>109</sup>.

### 1.2.3 Asociación con malos resultados obstétricos

La mortalidad perinatal y el parto prematuro extremo antes de las 32 semanas debido a retraso de crecimiento y/o preeclampsia se asocian de forma estrecha con patología placentaria subyacente. El examen histológico de estas placentas pone de manifiesto infartos vellosos y patología vascular de las arterias espirales de la decidua, que sugieren una hipoperfusión placentaria desde el territorio vascular materno. Existen múltiples teorías sobre la cascada fisiopatológica que finaliza en una insuficiencia placentaria responsable de este tipo de patología durante la gestación. En estos últimos años, se han propuesto diferentes marcadores analíticos y ecográficos durante primer y segundo trimestre, que pueden predecir ese grupo de pacientes con mayor riesgo de desarrollar una insuficiencia placentaria y sus complicaciones asociadas.

En 1985, *Westergaard et al*, publicó un estudio en el que midió los niveles de PAPP-A en 51 pacientes con sangrado vaginal durante el primer trimestre y observó que los niveles de PAPP-A eran menores en aquellas gestaciones que finalizaron en aborto, con un valor predictivo positivo de 58%, una sensibilidad de 91.9% y una especificidad del 95.1%. Así mismo en las gestaciones que evolucionaban, los niveles deprimidos de PAPP-A variaban sustancialmente entre aquellas gestaciones que evolucionaban de forma correcta y aquellas que no, sugiriendo el valor clínico predictivo de este marcador.<sup>105</sup>

A partir de este estudio, surgieron estudios sucesivos que apoyaban su teoría, sugiriendo el uso de este marcador bioquímico para predecir viabilidad fetal en gestaciones incipientes.<sup>106,107</sup>

En 2014 *Wang et al*, estudiaron la relación entre la progesterona y la PAPP-A durante el periodo de implantación, revelando que la PAPP-A funciona como una pieza clave en el proceso de implantación y desarrollo embrionario. Así mismo, la PAPP-A, estimulada por la progesterona, favorece la adhesión y proliferación trofoblástica, favoreciendo la implantación embrionaria. Proponen, que desde el punto de vista experimental, la PAPP-A también podría ser un marcador de calidad embrionaria.<sup>108</sup>

En el año 2000, el grupo de *Nicolaides*, dirigido por *Ong*, propuso estudiar cual era el valor de los marcadores bioquímicos utilizados en el screening de aneuploidía como predictores de complicaciones durante la gestación. Demostraron en un grupo de 5.584 gestaciones que los niveles de PAPP-A eran menores del percentil del 10, en un 20% de las gestaciones que finalizaban en aborto, que desarrollaban hipertensión o que presentaban restricción del crecimiento. En cuanto a la  $\beta$ -hCG, sus niveles eran menores del percentil 10 en un 15% de las gestaciones que posteriormente finalizaban en aborto, desarrollaban hipertensión o retraso del crecimiento.<sup>109</sup>

En 2002, *Yaron* publicó sus resultados con 1.622 pacientes, demostrando la asociación entre bajo nivel de PAPP-A y malos resultados obstétricos. Calculó además el RR para cada patología obstétrica en función del nivel de PAPP-A. Las pacientes con PAPP-A menor a 0,25 MoM (Múltiplo de la mediana) presentaban de forma significativa mayores tasas de retraso de crecimiento (RR 3,12 95%CI 1,17-8,29), de preeclampsia (RR 6,09 95%CI 2,20-16,90), de aborto espontáneo (RR 8,76 95%CI 3,77-20,38). Utilizando un punto de corte más alto, PAPP-A < 0,50 MoM, encontraron también un incremento de riesgo para desarrollar retraso de crecimiento (RR 3,30 95%CI 1,87-5,80), aborto espontáneo (RR 3,78 95%CI 1,85-7,75) pero no para el riesgo de desarrollar preeclampsia.<sup>110</sup>

En el mismo año, *Smith* publicó un estudio de cohortes prospectivo, multicéntrico, con un tamaño muestral superior, 8.839 pacientes, analizando el riesgo específico asociado a presentar una PAPP-A y una  $\beta$ -hCG < percentil 5. Las mujeres que presentaban una PAPP-A menor al percentil 5 entre la semana 8-14 gestación, tienen mayor riesgo de retraso de crecimiento intrauterino (OR, 2,9 95%CI 2-4,1), de parto prematuro extremo (OR 2,9 95%CI 1,6-5,5), preeclampsia (OR 2,4 95%CI 1,6-3,3) y muerte fetal anteparto (OR 3,6 95%CI 1,2-11). La  $\beta$ -hCG < percentil 5, únicamente se asoció de forma significativa a bajo peso al nacer (OR 1,7 95%CI 1,1-25).<sup>111</sup>

En 2004, *Dugoff et al*, elaboraron un gran estudio prospectivo, multicéntrico (*The FASTER trial*), financiado por el *National Health Service* (NHS) que incluyó 34.410 pacientes, y cuyo objetivo

principal era comparar la capacidad diagnóstica para resultados obstétricos adversos de los marcadores de primer y segundo trimestre utilizados en el screening de síndrome de Down. Los marcadores de primer trimestre utilizados fueron la PAPP-A,  $\beta$ -hCG y la TN. La PAPP-A demostró ser el marcador que mejor predecía malos resultados obstétricos (aborto tardío, muerte fetal anteparto, parto pretérmino, bajo peso, preeclampsia), cumpliendo un patrón en el que aumenta el riesgo a medida que sus niveles son menores. No encontraron sin embargo relación entre niveles elevados de PAPP-A y malos resultados obstétricos. En cuanto a la  $\beta$ -hCG, la única relación que demostró ser significativa fue entre  $\beta$ -hCG < percentil 1 y aborto tardío y  $\beta$ -hCG < percentil 5 y bajo peso al nacer. Aunque la PAPP-A se asociaba de forma significativa con malos resultados obstétricos, la sensibilidad y valor predictivo positivo de este marcador aislado fue baja.<sup>112</sup>

En el mismo año y en el mismo número de la misma revista, *Krantz et al* publicaron un estudio similar, utilizando la base de datos del estudio BUN (*First Trimester Maternal Serum Biochemistry and Ultrasound Fetal Nuchal Translucency Screening Study*) con 8.012 pacientes. Concluyeron que la PAPP-A < percentil 1 (OR 5,4 95%CI 2,8-10,3) y <percentil 5 (OR 2,7 95%CI 1,9-3,9), así como  $\beta$ -hCG <percentil 1 (OR 2,7 95%CI 1,3-5,9) se asocian con bajo peso al nacer, con valores predictivos positivos de 24.11%, 14.1% y 14.3% respectivamente.<sup>113</sup>

En 2005, *Spencer* añadió la medición del IP de la arteria uterina en el segundo trimestre a los marcadores bioquímicos del primer trimestre para predecir malos resultados obstétricos. En las gestaciones que desarrollaron preeclampsia la media de la PAPP-A fue menor que en el grupo que no desarrollo patología (0,844 y 0,813 MoM) y el IP de las arterias uterinas fue mayor (1,56 y 1,18) pero la media de la  $\beta$ -hCG no varió significativamente (0,923 y 0,933 MoM). Para el screening de preeclampsia, la tasa de detección, para un 5% de falsos positivos, fue del 14.1% para la PAPP-A, 54.7% para el estudio Doppler de las arterias uterinas y 62.1% para la combinación de ambas, con un área bajo la curva de 0.853.<sup>114</sup>

Desde entonces hasta la actualidad, se han desarrollado y se siguen desarrollando múltiples estudios para profundizar en la relación sobre estos marcadores bioquímicos del primer trimestre y malos resultados obstétricos, y su capacidad para predecir futuras complicaciones en la gestación.

#### 1.2.4 Asociación con bajo peso al nacer

Por todo lo expuesto anteriormente, presumiblemente niveles disminuidos de PAPP-A traducen una placentación anómala. La hipótesis más plausible para explicar cómo los niveles disminuidos de PAPP-A reflejan un pobre funcionamiento placentario que puede desarrollar un potencial retraso de crecimiento es la acción proteolítica de la PAPP-A sobre la IGFBP. En resumen, niveles plasmáticos maternos normales o elevados de PAPP-A se relacionan con una mayor proteólisis y destrucción de IGFBP-4 y 5, aumentando el nivel de IGF libre y por tanto estimulación el crecimiento fetal. Sin embargo niveles disminuidos de PAPP-A, se asocian a una menor actividad proteolítica sobre el IGFBP, disminuyendo el nivel de IGF libre y su actividad anabólica sobre los tejidos fetales. En 1995, *Jackson et al* observaron que la placenta de los recién nacidos con bajo peso presentaba un espacio intervilloso menos voluminoso, con menor parénquima y menos vellosidades coriales, sobre todo en aquellos que debutan de forma precoz.<sup>115</sup>

A partir de esta teoría se continúan desarrollando estudios que consigan determinar la utilidad clínica de este marcador y optimizar su uso para predecir bajo peso al nacer.

En 2008, *Spencer* publicó un estudio cuyo principal objetivo era analizar la utilidad clínica de los marcadores bioquímicos de aneuploidía para predecir únicamente bajo peso al nacer. Comparó un grupo de 46.262 gestantes con normopeso y un grupo de 3.539 gestantes con un peso al nacer menor al percentil 10. En el grupo de bajo peso, la media de PAPP-A era significativamente menor, pero sin embargo, no encontró diferencias estadísticamente significativas con la  $\beta$ -hCG. Para el percentil de 5 de PAPP-A en el grupo de normopeso (0,415 MoM), la OR para pesos menores al percentil 10, 5 y 3, fue 2,70, 3,21 y 3,65 y las tasas de detección fueron de 12%, 14% y 16% respectivamente.<sup>116</sup>

A partir de aquí, hasta la actualidad, múltiples estudios han demostrado esta asociación entre PAPP-A baja 1º trimestre y mayor riesgo de bajo peso al nacer.<sup>109,111,117-129</sup>

En 2011, *Karagiannis* realizó un estudio incluyendo más de 30.000 pacientes, para desarrollar un modelo de predicción de bajo peso en ausencia de preeclampsia, basado en factores maternos y marcadores biofísicos y bioquímicos del 1º trimestre. En este incluyó a parte de la  $\beta$ -hCG y la PAPP-A, el factor de crecimiento placentario (PLGF), proteína placentaria 13 (PP13), desintegrina y metaloproteinasas A (ADAM12), la TN, el IP medio de las arterias uterinas y la TA (Tensión arterial). En el grupo de bajo peso, el IP medio de las arterias uterinas y la TA estaban aumentados y los marcadores séricos PAPP-A,  $\beta$ -hCG, PLGF, PP13, ADAM12 y TN fetal estaban disminuidos. Con este algoritmo que combina factores biofísicos y bioquímicos maternos,

demuestra que puede potencialmente identificar la mitad de las gestaciones que pueden desarrollar bajo peso sin preeclampsia, con una tasa de falsos positivos del 10%. Al ser un estudio retrospectivo, al igual que muchos de los estudios previos, no son capaces de distinguir entre PEG y CIR por la ausencia del estudio Doppler al ser un diagnóstico retrospectivo.<sup>126</sup> Este mismo grupo de trabajo de la *Fetal Medicine Foundation*, realizó un estudio en 2010, con más de 30.000 gestantes. La tasa de detección para PEG, con una tasa de falsos positivos del 10%, fue del 34% utilizando únicamente características maternas y se elevaba a un 37% si se implementaba con el estudio de TN,  $\beta$ -hCG y PAPP-A.<sup>127</sup> Basándose en este trabajo, el estudio de *Karagiannis* considera que añadiendo los factores biofísicos y los nuevos marcadores bioquímicos, pueden mejorar la detección temprana de bajo peso sin preeclampsia en el 73% de los que precisan parto antes de las 37 semanas y en un 46% de los que requieren parto a término.<sup>126</sup>

A partir de este estudio, se han realizado otros valorando la utilidad clínica de añadir la medición de las arterias uterinas en el primer trimestre para mejorar la especificidad en la predicción de la preeclampsia y del CIR.

En 2014, *Roman* intentó correlacionar los niveles séricos de estos marcadores bioquímicos (PAPP-A, inhibina A, estradiol no conjugado (uE3), alfafetoproteína y la  $\beta$ -hCG en primer y segundo trimestre) y los diferentes grados de retraso de crecimiento estratificados por el estudio Doppler de la arteria umbilical. Dado que el estudio Doppler es fundamental para diferenciar antenatalmente los verdaderos retrasos de crecimiento del bajo peso constitucional, el objetivo del estudio era analizar la relación entre estos marcadores bioquímicos y el verdadero retraso de crecimiento. En el grupo de retraso de crecimiento con flujo diastólico ausente o reverso en la arteria umbilical (IUGR/AREDV) los niveles extremos de PAPP-A (0.33 MoM) eran significativamente más frecuentes que en el grupo con normocrecimiento (OR 13 95% CI 6,6-25,5). En el grupo con bajo peso sin alteración del estudio Doppler el hallazgo de una PAPP-A baja era significativamente más frecuente que en grupo de normopeso, pero la OR no era tan elevada (OR 2.2 (95% CI:1.1-4.6). En el grupo de retraso de crecimiento con incremento de resistencias placentarias (IUGR/elevated S/D ratio), únicamente la PAPP-A fue significativamente diferente comparado con el grupo de normopeso. La  $\beta$ -hCG elevada en el primer trimestre (2.56 MoM) no se asoció de forma significativa ninguno de los subgrupos de CIR. Únicamente, se demostró una asociación entre la  $\beta$ -hCG elevada en el segundo trimestre y el grupo de IUGR/AREDV. A diferencia de otros estudios, la teoría de estos autores es que secundaria a la hipoxia y la apoptosis placentaria, los niveles séricos de  $\beta$ -hCG alcanzan en la circulación niveles superiores que en placentas con normodesarrollo. En este estudio propuesto por *Roman* el 58% de los IUGR/AREDV no presentaban factores de riesgo materno que precisara



mayor control gestacional. La tasa de detección utilizando la combinación de los marcadores séricos maternos (PAPP-A, inhibina A, estradiol no conjugado (uE3) , alfafetoproteína y la  $\beta$ -hCG en primer y segundo trimestre), con un 5% de falsos positivos, fue del 73%. Cuando el estudio se realizó únicamente en las gestaciones sin factores de riesgo materno la tasa de detección fue aún mayor, 86% (95% CI 65-97%).<sup>128</sup>

Generalmente los fetos que desarrollan un retraso de crecimiento con una alteración del Doppler tan severa con un flujo diastólico ausente o reverso en la umbilical, suelen debutar de forma precoz y presentan peores resultados perinatales asociados a la gravedad del cuadro y a la prematuridad provocada. La mayor asociación de la alteración de los marcadores bioquímicos en este grupo, demuestra su asociación directa con una disfunción placentaria precoz.

En 2017, *Morris et al*<sup>129</sup> realizaron una revisión sistemática y meta-análisis en la observaron que niveles deprimidos de PAPP-A se asocian con bajo peso al nacer pero que presenta una capacidad predictiva baja.

### 1.2.5 Asociación con preeclampsia

La preeclampsia ocurre en 2-8% de todas las gestaciones y es un síndrome diagnosticado por definición en el segundo trimestre de embarazo. La preeclampsia es una patología multisistémica cuyas señas de identidad son la HTA y la proteinuria pero que puede presentar un abanico de síntomas como cefalea, alteraciones visuales, dolor abdominal u oliguria. La preeclampsia precoz se define como aquella que debuta antes de las 34 semanas y generalmente lo hace con criterios de gravedad. Pese a que esta situación es aún más infrecuente y complica únicamente el 0.3-1-5% de las gestaciones, es responsable del 15% de los partos prematuros cada año y se asocia con morbilidad a corto y a largo plazo en la madre, el feto y el recién nacido.<sup>130,131,132</sup>

Pese a que esta patología no debuta hasta la segunda mitad de la gestación, se ha demostrado que se relaciona con fenómenos de placentación anómala que ocurren en la gestación temprana y uno de los principales objetivos del cuidado prenatal es identificar de forma precoz a estas pacientes con mayor riesgo. Se ha demostrado que la administración de aspirina antes de la semana 16 de gestación reduce el riesgo de preeclampsia severa precoz en aquellas gestantes identificadas como de alto riesgo.<sup>133,134</sup>

Múltiples estudios han señalado la relación entre preeclampsia precoz y marcadores bioquímicos del primer trimestre, sobre todo aquellos que ya forman parte del screening de aneuploidía fetales realizado en primer trimestre como la PAPP-A y la  $\beta$ -hCG<sup>109-111</sup> Pese a que teóricamente ambos



marcadores son buenos candidatos para la detección precoz debido a su asociación a los fenómenos de placentación, únicamente la PAPP-A ha demostrado de forma consistente esta asociación.<sup>135</sup>

*Pilalis et al* en 2007, realizaron un estudio prospectivo con 878 pacientes, para analizar el papel de las características maternas, el estudio Doppler de la arteria uterina y la PAPP-A, por separado y de forma combinada, en el cribado de preeclampsia. Una PAPP-A <percentil 5 (0,41 MoM) presento una sensibilidad y un Valor predictivo positivo del 23,1% y 6,7% respectivamente para la predicción de la preeclampsia. Usando de forma combinada el estudio Doppler de las arterias uterinas y la PAPP-A para la predicción de preeclampsia, el área bajo la curva fue 0,753 y la combinación de ambas fue mejor que el estudio Doppler por separado.<sup>136</sup>

Estudios similares han sido realizados a posteriori. En 2013 *Goetzinger et al*, realizaron un estudio con 578 pacientes, cuyo objetivo era valorar la eficiencia del estudio Doppler de las uterinas en el primer trimestre, la PAPP-A, la desintegrina A y la metaloproteasa 12 (ADAM12), junto con las características maternas para la predicción de preeclampsia. En aquellas pacientes que desarrollaron preeclampsia los niveles de ADAM12 fueron significativamente menores (0.81 vs 1.01;  $p < 0.04$ ) así como los valores de PAPP-A (0.88 vs 1,18,  $p < 0.001$ ). No encontraron diferencias significativas en el estudio Doppler de las arterias uterinas en las pacientes que desarrollaron preeclampsia frente a las que no (1.00 vs 0.99,  $p = 0.77$ ). De forma individual, ADAM12, PAPP-A y las arterias uterinas patológicas, no demostraron una suficiente capacidad predictiva para preeclampsia, con AUC que oscilaban entre 0.49-0.64. Con una tasa estimada de falsos positivos del 10%, ADAM12, PAPP-A y las arterias uterinas en combinación con las características maternas, identifican el 50 % , 48% y el 52% respectivamente de las pacientes que desarrollaran preeclampsia. Concluyen que aunque existen diferencias en los parámetros analizados en mujeres con y sin preeclampsia, la eficiencia predictiva de los marcadores analíticos y del estudio Doppler, de forma individual y combinada, no es superior a las características maternas para la predicción de preeclampsia.<sup>137</sup>

En 2014, *Jelliffe-Pawlowski et al*, realizaron un estudio con 129.488 pacientes, para evaluar la relación entre los niveles de PAPP-A y  $\beta$ -hCG total en el primer trimestre y el desarrollo de preeclampsia grave precoz, que si parece directamente relacionada con fenómenos de placentación anómala en el primer trimestre. Observaron que en mujeres nulíparas, el 49.2% de las mujeres con preeclampsia grave-precoz presentaban una PAPP-A <percentil 10 (0.48 MoM) o una  $\beta$ -hCG total >percentil 90 (1.72). En este mismo grupo, las gestaciones que presentaban una PAPP-A < percentil 10 y una  $\beta$ -hCG total >percentil 90, tenían más riesgo de desarrollar

preeclampsia grave precoz (RR 11.2, 95% CI: 4,1-30,5). Aquellas que solo presentaban alterado uno de los dos marcadores, también tenían riesgo pero menor (RR 4,9 95% CI 3,2-7,5 para PAPP-A <percentil 10 y RR 3,3 95% CI 2,1-5,2 para  $\beta$ -hCG total >percentil 90).<sup>132</sup>

En el grupo de multíparas, sucedía algo similar pero los puntos de corte de los marcadores fueron más extremos. El 24.8 % de las mujeres con preeclampsia grave-precoz presentaban una PAPP-A <percentil 5 (0.38 MoM) o una  $\beta$ -hCG total > percentil 95 (2.00 MoM). Las multíparas que presentaban ambos marcadores alterados, presentan 34.5 veces más riesgo que las que no lo tenían (RR 34,5 95% CI 8,7-136,8). Los resultados respecto a la PAPP-A son similares a los encontrados en la literatura. La peculiaridad de este estudio ha sido utilizar la medición de la  $\beta$ -hCG total y no de la fracción libre de la  $\beta$ -hCG utilizada en el cribado de aneuploidias. Según los autores este hecho concuerda con los hallazgos sugeridos por otros estudios sobre la relación de  $\beta$ -hCG total elevada en el 2º trimestre y preeclampsia<sup>138</sup> y concuerda con el hallazgo descrito por *Fitzgerald et al*, donde la proliferación del citotrofoblasto veloso estaba reducida en gestaciones que presentaban niveles de  $\beta$ -hCG total elevados.<sup>139</sup>

El grupo del *Nicolaides* adscrito a la *Fetal Medicine Foundation* ha desarrollado una calculadora para calcular el riesgo en el primer trimestre para desarrollar preeclampsia precoz que incluye factores maternos, biofísicos (TA y medición de arterias uterinas) y marcadores bioquímicos del 1º trimestre (PAPP-A, PLGF, SFLT (*Soluble fms-like tyrosinekinase-1*)). En un artículo publicado recientemente por su grupo analizan la capacidad diagnóstica de los diferentes modelos propuestos hasta el momento. La tasa diagnóstica para preeclampsia precoz con una tasa de falsos positivos del 10% es del 50% si se usan únicamente factores maternos, del 60% si se usa el test minicombinado (TA materna y PAPP-A), 65% si se usa el test bioquímico (PLGF y PAPP-A), 70% para el test biofísico (IP arterias uterinas y TA materna) y del 75% si se utiliza el test triple combinado (IP arterias uterinas, TA materna y PLGF). Aunque el uso de la PAPP-A añadido a los factores maternos y biofísicos, mejora la calidad del *screening*, una vez que se incluye el PLGF, no encontraron evidencia de que mejorara la capacidad diagnóstica.<sup>140</sup>

### 1.2.6 Asociación con aborto tardío y muerte fetal anteparto

Dentro de los malos resultados obstétricos asociados a una placentación disfuncional o patológica están el aborto tardío y la muerte fetal anteparto. Se define aborto tardío como la muerte fetal intraútero antes de las 24 semanas de gestación y la muerte fetal anteparto, como la muerte fetal que ocurre a partir de las 24 semanas de gestación.

En 2009, se estimó una tasa mundial de muerte fetal anteparto de 2.64 millones, de los cuales, el 98% ocurrió en países en vías de desarrollo. Aproximadamente el 55% de estos casos ocurre antes del trabajo de parto y el 45%, durante el trabajo de parto. En países desarrollados el 86% de las muertes fetales anteparto ocurre antes del trabajo de parto, mientras que en países en desarrollo del Sudeste asiático o África subsahariana, las muertes fetales previas al trabajo de parto ocurren únicamente en 50% de los casos. En países desarrollados, las principales causas o factores predisponentes descritos son la patología placentaria, infecciones, patología y accidentes foliculares, patología médica general y propia del embarazo y malformaciones congénitas.<sup>141,142</sup>

Identificar a las pacientes con mayor riesgo, se ha establecido como una prioridad con el objetivo de proporcionar un control gestacional más exhaustivo. Dado que la patología o disfunción placentaria se origina durante el primer trimestre de gestación, numerosos estudios han estudiado la capacidad predictiva de test biofísicos y bioquímicos que permitan la detección de las pacientes con mayor riesgo.<sup>143</sup>

En 2004 *Smith et al*, realizaron un estudio con 7.934 pacientes, observando que una PAPP-A menor al percentil 5 (0.4 MoM) predice de forma adecuada la muerte fetal anteparto secundaria disfunción placentaria (muerte fetal secundaria a desprendimiento de placenta y bajo peso al nacer) con Likelihood ratio positivo de 14.1 y Likelihood ratio negativa de 0.3. La capacidad predictiva es baja si la muerte fetal no ocurre por estas causas (Likelihood ratio positivo de 1.3 y negativo de 1). No encontraron relación entre la  $\beta$ -hCG y la muerte fetal anteparto.<sup>144</sup>

En 2006, el grupo de *Spencer* realizó un estudio con 54.722 pacientes, para examinar la utilidad clínica de los marcadores bioquímicos utilizados en el cribado de aneuploidias para predecir futuras pérdidas fetales. De las 54.722 pacientes, 531 sufrieron una pérdida fetal (excluyeron 76 pacientes cuya pérdida fue tras la realización de pruebas invasivas como la amniocentesis o la biopsia corial). De las pacientes restantes, 230 (0,48%) sufrieron un aborto tardío y 225 (0,47%) sufrieron una muerte fetal anteparto. Objetivaron que niveles deprimidos de PAPP-A y  $\beta$ -hCG y una TN aumentada, se asocian, en ausencia de un cariotipo anormal, con un mayor riesgo de pérdida fetal. Para una PAPP-A < percentil 5 (0.415 MoM), el OR para aborto tardío fue 3.3, para muerte fetal anteparto fue 1.9 y para pérdida gestacional total fue 2.2. En el caso de la  $\beta$ -hCG, para un nivel <percentil 5 (0.41 MoM), la OR para aborto tardío fue 3.1, para muerte fetal anteparto fue 1.8 y para pérdida gestacional total fue 2.6. La tasa de detección para la PAPP-A < percentil 5, para un 5% de falsos positivos fue 14.8% para los abortos tardíos, 8.4% para las muertes fetales anteparto y 11.7% para pérdida gestacional total. La tasa de detección para la  $\beta$ -

hCG <percentil 5 fue 12% para aborto tardío, 11.7% para muerte fetal anteparto y 11.9 % para pérdida gestacional total.<sup>89</sup>

En 2008, *Dugoff et al* realizaron el estudio FaSTER Trial (*First- and Second Trimester Evaluation of Risk*), un estudio multicéntrico, prospectivo con 36.014 pacientes cuyo objetivo era desarrollar un método que fuera capaz de calcular el riesgo específico de pérdida fetal utilizando características maternas y marcadores bioquímicos de primer y segundo trimestre. Los tres marcadores del primer trimestre utilizados fueron la PAPP-A,  $\beta$ -hCG y la TN. Los marcadores del segundo trimestre utilizados fueron alfafetoproteína (AFP),  $\beta$ -hCG total, estriol no conjugado (uE3) y la inhibina A. Los niveles séricos maternos de AFP, uE3 y PAPP-A se asociaron significativamente con pérdida fetal temprana, mientras que la inhibina A se asoció con pérdida tardía. La tasa de detección para pérdida fetal temprana para PAPP-A con una tasa de falsos positivos de 1%, 5% y 10 % fue 4, 12 y 18 respectivamente. Utilizando la valoración de 3 marcadores séricos (AFP, PAPP-A, uE3), se puede obtener un modelo predictivo con una capacidad media alta para pérdida gestacional temprana. Los niveles de PAPP-A y uE3 contribuyen a este efecto de forma más modesta que AFP. La inclusión de las características maternas (edad, IMC, paridad, raza, antecedentes de abortos o parto pretérmino) incrementa un 3-6% la tasa de detección para pérdida gestacional temprana. La tasa de detección incluyendo los tres marcadores y las características maternas con una tasa de falsos positivos de 1%, 5% y 10% fue 28, 39 y 46 respectivamente. La inhibina A demostró predecir mejor la pérdida gestacional tardía con una tasa de detección de 8, 17 y 27 con una tasa de falsos positivos de 1%, 5% y 10% respectivamente.<sup>145</sup>

*Conde-Agudelo* en 2014 llevo a cabo una revisión sistemática para analizar la capacidad predictiva de los test existentes durante el primer y segundo trimestre de gestación para predecir la mortalidad intrauterina. Su conclusión fue que actualmente no existe ningún test clínico de primer o segundo trimestre que tenga la capacidad de predecir la mortalidad intrauterina global en la población general. Sin embargo, tanto los niveles de PAPP-A como el estudio Doppler de las arterias uterinas son buenos predictores en aquellos casos de mortalidad intrauterina secundaria a disfunción placentaria.<sup>146</sup>

En 2016 *Mastrodima et al*, propusieron un modelo predictivo para detectar pacientes con mayor riesgo de muerte fetal anteparto, incluyendo factores maternos, PAPP-A, IP arterias uterinas e IP ductus venoso, consiguiendo una tasa de detección del 40% para una tasa de falsos positivos del 10%.<sup>147</sup>

### 1.2.7 Asociación con prematuridad

Aproximadamente el parto pretérmino ocurre en un 9% de las gestaciones únicas y en un 3% la prematuridad fue extrema.<sup>151</sup> La prevención primaria, secundaria y terciaria es uno de los grandes retos actuales de la Obstetricia moderna.

En 2015, *Jelliffe-Pawłowski* publicó un estudio en el que analizó la relación entre las características maternas y marcadores bioquímicos y el parto prematuro, bien espontáneo o secundario a causas iatrogénicas. Sobre una población total de 841.665 pacientes, analizó los marcadores bioquímicos de primer y de segundo trimestre en 125.202 pacientes que los disponían. Encontraron relación entre diez características maternas y 3 marcadores bioquímicos y mayor riesgo de prematuridad: etnia africana, HTA preexistente con/sin preeclampsia sobreañadida, hipertensión gestacional con preeclampsia sobreañadida, diabetes pregestacional, anemia, antecedente de parto pretérmino, más de 1 cesárea anterior, periodo intergenésico superior a 60 meses, niveles elevados de  $\beta$ -hCG e inhibina A en el segundo trimestre y niveles deprimidos de PAPP-A en el primer trimestre. Se encontró una PAPP-A menor al percentil 5 (0.38 MoM) en un 9.1-13.8% de los embarazos que finalizaron en parto prematuro frente al 4.7% de las gestaciones que finalizaron a término. Se encontró en estas pacientes mayor riesgo de parto prematuro relacionado con rotura prematura de membranas (OR 2.4 95% CI 1.4-3.8 en gestaciones 20-31 semanas y OR 2.0 95% CI 1.2-3.5 en gestaciones de 32-36 semanas), parto pretérmino espontáneo (OR 2.2 95% CI 1.6-3.0 en gestaciones de 20-31 semanas y OR 1.7 95% CI 1.2-2.4 en gestaciones de 32-36 semanas) y aquellos por causa médica (OR 2.4 95% CI 1.3-4.5 en gestaciones 20-31 semanas y OR 1.9 95% CI 1.2-2.9 en gestaciones de 32-36 semanas).<sup>148</sup> Previamente otros autores ya habían mencionado en otros estudios esta relación entre PAPP-A y prematuridad.<sup>112,113,149,150</sup>

### 1.2.8 Relación con macrosomía

Pese a que la mayor parte de los estudios relacionados con el peso fetal, se centran en la prevención y el diagnóstico del bajo peso, son numerosos los estudios realizados para el cribado de la situación opuesta, la macrosomía. Se define macrosomía cuando el percentil de peso ajustado por la edad gestacional es superior al percentil 90, aunque hay autores que ponen un umbral superior, no considerándolo patológico si no es superior al percentil 97.<sup>151</sup>

La prevalencia de los fetos macrosómicos se está incrementando en los países desarrollados, en parte, debido a la nueva epidemia en el primer mundo, la obesidad, así como la disminución de hábito tabáquico, el aumento de la edad materna y diabetes gestacional. En 2008, la incidencia de

macrosomía registrada en 2008 fue 6.6 % para recién nacidos con peso de 4.000 a 4499 gramos, 0.9% para recién nacidos con peso de 4.500 a 4.999 gramos y 0.1% para recién nacidos con peso mayor a 5.000 gramos.<sup>152</sup> Esta situación, además de incrementar la morbilidad intrauterina y perinatal, incrementa el riesgo de padecer obesidad en la vida adulta. Las complicaciones neonatales más frecuentes relacionadas con la macrosomía son las relacionadas con complicaciones intraparto como la distocia de hombros, que puede ocasionar lesiones en el plexo braquial o fracturas de clavícula.<sup>153</sup> Otras complicaciones asociadas son el distress respiratorio, hipoglucemias o policitemia. Los fetos macrosómicos con un peso superior a 4.000 gramos tienen mayor probabilidad de ingreso en la unidad de cuidados intensivos neonatales comparado con fetos con normopeso. Las cuatro causas más comunes son distress respiratorio (19%), taquipnea transitoria del recién nacido (16%), hipoglucemia (9%) y aspiración de meconio (9%).<sup>154</sup>

Como se ha comentado previamente, el crecimiento fetal está regulado por factores genéticos, hormonales, condiciones uteroplacentarias y maternas. Los factores de riesgo maternos para un crecimiento anómalo son el IMC pregestacional, el incremento ponderal durante la gestación, edad, paridad, hábitos tóxicos como el tabaco, la hipertensión o la presencia de diabetes pregestacional o gestacional.<sup>155-157</sup>

Basándose en la misma premisa que en el bajo peso al nacer, existen estudios que han analizado la relación existente entre los marcadores bioquímicos utilizados en el cribado de aneuploidía (PAPP-A y  $\beta$ -hCG) y el riesgo de macrosomía. Dado que niveles bajos de PAPP-A han demostrado una relación significativa con el riesgo de bajo peso al nacer, los niveles elevados de PAPP-A y su relación con el riesgo de macrosomía han sido menos estudiados.<sup>157-159</sup>

*Plasencia* realizó un estudio en 2012 cuyo principal objetivo era estudiar la relación entre el peso del recién nacido y el IP de las arterias uterinas, las características maternas, PAPP-A,  $\beta$ -hCG en 1º trimestre y la medición de la translucencia nuchal, con el objetivo de diseñar un test predictivo para la macrosomía fetal. El test que mejor predecía el peso fetal incluía la valoración de IP arterias uterinas, PAPP-A, TN, paridad, edad materna, consumo de tabaco, peso, altura y  $\beta$ -hCG. En las gestaciones que desarrollaron macrosomía (en este estudio entendida como peso fetal superior al percentil 95) los niveles de PAPP-A y TN eran significativamente superiores que en el grupo de normopeso y el IP de las arterias uterinas estaba significativamente disminuido. Utilizando los niveles de PAPP-A (MoM),  $\beta$ -hCG(MoM), IP arterias uterinas y la TN, la tasa de detección para macrosomía era 21.4% y 32.5% para una tasa de falsos positivos del 5% y del 10% respectivamente y un AUC de 0.705. Si se incluían los factores maternos (paridad, edad, altura,

peso, habito tabáquico) la tasa de detección era de 20.5% y 34.4% para una tasa de falsos positivos del 5% y del 10% respectivamente y un AUC de 0.708.<sup>157</sup>

## **Hipótesis y objetivos**



## 2. Hipótesis y objetivos

**2.1 Hipótesis conceptual :** Existen marcadores bioquímicos que pueden ser útiles para el cribado de gestantes con mayor riesgo de alteraciones de crecimiento fetal.

**2.2 Hipótesis operativa:** Los niveles PAPP-A y  $\beta$ -hCG durante primer trimestre gestación podrían asociarse a alteraciones del crecimiento fetal y malos resultados obstétricos.

### 2.3 Objetivos primarios

- Evaluar si los niveles de PAPP-A durante el primer trimestre de gestación por debajo del percentil 3, 5 y 10 para nuestra población, se relacionan con bajo peso al nacer y analizar su utilidad clínica para predecir alteraciones del crecimiento fetal.
- Evaluar si en nuestro estudio el bajo peso al nacer se asocia a niveles bajos de  $\beta$ -hCG (percentil 3, 5 y 10 ) o con niveles elevados de  $\beta$ -hCG (percentil 90 y 95).
- Evaluar si niveles elevados de PAPP-A (percentil 90 y 95) durante el primer trimestre de gestación se asocian con macrosomía.
- Evaluar si niveles elevados de  $\beta$ -hCG (percentil 90 y 95) durante el primer trimestre de gestación se asocian con macrosomía

### 2.4 Objetivos secundarios

- Describir la relación que existe entre niveles deprimidos de PAPP-A y la severidad y momento de debut del retraso de crecimiento.
- Analizar si existe relación entre los niveles de PAPP-A y  $\beta$ -hCG y malos resultados obstétricos: aborto tardío, muerte fetal anteparto, preeclampsia y prematuridad.
- Calcular el número de mujeres a cribar, identificadas únicamente por la PAPP-A baja y no por otros factores de riesgo materno (edad mayor de 40 años, diabetes pregestacional o gestacional, hipertensión arterial crónica), para detectar un caso de bajo peso al nacer. La aparición del estudio del cariotipo fetal en sangre materna, puede llegar a eliminar el cribado combinado de aneuploidias, con la desaparición del análisis de estos dos marcadores bioquímicos.

## **Material y métodos**

### 3. Material y métodos

#### 3.1 Material

Estudio de cohortes retrospectivo. Se incluyeron en este estudio pacientes gestantes con feto único controladas en Hospital Universitario Puerta de Hierro desde junio 2009 a diciembre de 2009 y en Hospital Universitario Infanta Elena desde junio 2013 a diciembre de 2013, ambos meses incluidos y que realizaron cribado aneuploidía en el primer trimestre y finalizaron la gestación en ambos de centros respectivamente.

#### 3.2 Método

El cribado combinado de aneuploidias en ambos centros se realiza en el primer trimestre combinando datos ecográficos (TN y longitud craneoquias (CRL) y marcadores séricos bioquímicos (PAPP-A y  $\beta$ -hCG).

La captación de pacientes para el cribado de aneuploidias se lleva a cabo en la primera consulta, bien en ámbito hospitalario por parte del ginecólogo/a o en primaria con la matrona del centro de salud. En esta consulta se les explica la metodología del cribado, los objetivos del mismo y que es una prueba totalmente voluntaria, pudiendo aceptar o rechazar su realización. Actualmente, está completamente integrado en el cuidado integral del embarazo y lo realizan más del 90% de las gestantes atendidas.

La extracción de la muestra sanguínea para la determinación de los parámetros bioquímicos (PAPP-A y  $\beta$ -hCG) se realiza, previo consentimiento informado, generalmente entre la semana 9 y 11 de gestación, siendo posible pero menos recomendable realizarlo hasta la semana 13+6. Los niveles plasmáticos de PAPP-A y  $\beta$ -hCG utilizados en el estudio fueron los niveles corregidos, convertidos a múltiplos de la mediana (MoM). Esta conversión la realiza el software del programa PRISCA (ambos hospitales utilizan mismo programa) y se ajustan al peso de la madre, la paridad, la raza, el tabaquismo, diabetes pregestacional y método de concepción.

La ecografía del primer trimestre se realiza en torno a la semana 12 a nivel hospitalario, combinando la vía vaginal y abdominal con ecógrafos de alta resolución y siempre realizada por especialistas en diagnóstico prenatal siguiendo las recomendaciones de la *Fetal Medicine Foundation*. En Hospital Universitario Puerta de Hierro se utiliza un *Voluson 730*, Expert System y en el Hospital Universitario Infanta Elena con un *Toshiba Aplio 500*. Para la realización del

cálculo de riesgo es imprescindible que la medida CRL del embrión sea entre 45-84 mm. Una vez realizada la ecografía, los especialistas introducen los datos ecográficos (TN y CRL), las características maternas (edad, peso, raza, tabaquismo, diabetes pregestacional, gestación obtenida por método de reproducción o no) y el resultado bioquímico (niveles plasmáticos de PAPP-A expresados en mUI/ml y  $\beta$ -hCG expresados en ng/ml) en el programa informático PRISCA, obteniendo el riesgo individual de la paciente para trisomía 21 y 18. La gestante es informada en ese momento del resultado por el propio especialista en diagnóstico prenatal, en función del mismo, da la información e instrucciones precisas. Si el cribado informa como alto riesgo para trisomía, se propone estudio genético mediante pruebas invasivas (amniocentesis o biopsia corial). En los casos en los que la paciente acude a la consulta de ecografía de primer trimestre sin el resultado de la bioquímica, se realiza la ecografía y se cita posteriormente en la consulta de Obstetricia para el cálculo del riesgo una vez estén los resultados de la analítica.

En pacientes de bajo riesgo, el protocolo habitual de control de embarazo incluye la realización de una ecografía morfológica entre semana 20-22 en la Unidad de Diagnóstico Prenatal y una ecografía de control de crecimiento fetal en el tercer trimestre de embarazo. En el Hospital Universitario Puerta de Hierro, la ecografía se realiza entre la semana 35-36 de embarazo y el Hospital Universitario Infanta Elena, en el momento del estudio, entre la semana 33-34. En pacientes que presenten patología o factores de riesgo, el control gestacional se individualiza en función de cada caso, incrementando el número de ecografías y controles. En ambos hospitales, en la ecografía de tercer trimestre, se calcula el percentil de peso en función de su edad gestacional y sexo fetal, utilizando la calculadora facilitada por el Hospital Clinic de Barcelona (<http://medicinafetalbarcelona.org/calc/>). Se solicita un nuevo control ecográfico en aquellas pacientes en las que el percentil de peso era igual o inferior al percentil 10 y si la CA no es acorde con la edad gestacional, siendo  $>2$  semanas menor o  $<$ percentil 10. Únicamente se realiza el estudio hemodinámico fetal en los casos en los que se sospecha un defecto de crecimiento fetal. La periodicidad de control ecográfico fetal y el manejo en los casos diagnosticados de retraso de crecimiento intrauterino, se individualiza en función del tipo de defecto de crecimiento fetal y sigue la pautas de control y finalización marcadas y recomendadas por la S.E.G.O.

### **3.2.1 Criterios de inclusión y exclusión en el estudio**

#### **Criterios de inclusión:**

- Gestación única.
- Paciente que cumpla criterios y acepte la realización de cribado combinado.

- Finalización de gestación en cualquiera de los dos centros participantes.

**Criterios de exclusión:**

- Diagnóstico de malformación fetal
- Cromosomopatía.

**3.2.2 Variables a estudio**

- **Variable resultado:**

- Bajo peso al nacer.
  - Peso al nacer <percentil 10
  - Peso al nacer <p3 (bajo peso extremo)
- Macrosomía
- Aborto tardío
- Muerte fetal ante parto
- Prematuridad

- **Variables principales:**

Niveles PAPP-A:

- Niveles PAPP-A  $\leq$  percentil 3, 5 y 10.
- Niveles PAPP-A  $\geq$  percentil 90 y 95.

Niveles de  $\beta$ -hCG:

- Niveles de  $\beta$ -hCG  $\leq$  percentil 3, 5 y 10
- Niveles de  $\beta$ -hCG  $\geq$  percentil 90 y 95.

- **Covariables:**

- Fumadora
- Diabetes (pregestacional y gestacional)
- Hipertensión crónica
- Preeclampsia

### 3.2.3 Definición de variables a estudio

#### ❖ Variable resultado

##### a. Bajo peso al nacer

Los defectos de crecimiento que tienen como resultado un bajo peso tienen una etiología diversa y el resultado final es un peso fetal menor al percentil 10 en función de su edad gestacional y sexo fetal. Se define bajo peso extremo cuando el peso al nacer es menor al percentil 3.

Los criterios utilizados para definir alteraciones del crecimiento intrauterino son los recomendados por la S.E.G.O:

1. **PEG normal:** PFE mayor o igual al percentil 3 y menor percentil 10 con estudio hemodinámico normal.
2. **CIR:** Presenta una verdadera restricción de crecimiento con extremado bajo peso (peso < percentil 3) o bien alteraciones hemodinámicas compensatorias.
3. **PEG anormal:** PFE menor de percentil 10 con anomalía estructural mayor o genética. Estos están excluidos del estudio.

Para diferenciar entre PEG y CIR, excluyendo a aquellos con recién nacidos con bajo peso extremo (<p3), se necesita realizar el estudio hemodinámico mediante ecografía Doppler. Por tanto, únicamente se pueden clasificar como CIR o PEG, aquellos que han sido diagnosticado prenatalmente.

En función del momento de debut y del momento del parto, se definen dos tipos de restricción del crecimiento, CIR precoz y CIR tardío. El punto de corte para definir ambas categorías se ha propuesto de forma arbitraria como 32-34 en el momento del diagnóstico y 37 semanas en el momento del parto.

- **CIR precoz:** Diagnóstico antes de la semana 32 y parto antes de la semana 37
- **CIR tardío:** Diagnóstico después de la semana 32 y parto después de la semana 37.

## **b. Macrosomía**

Se define macrosomía cuando el percentil de peso ajustado por la edad gestacional es superior al percentil 90, aunque hay autores que ponen un umbral superior, no considerándolo patológico si no es superior al percentil 97. En nuestro estudio hemos considerado macrosomía un percentil  $\geq$  percentil 95.

## **c. Prematuridad**

La definición de estas variables se ha realizado acorde a los criterios de la S.E.G.O.

### **Parto a termino**

Se define parto a término como aquel parto que tiene lugar con  $\geq 37$  semanas de gestación.

### **Parto pretérmino**

El parto prematuro se define como el parto que tiene lugar antes de la semana 37 de gestación y se considera la principal causa de morbilidad neonatal.<sup>160</sup>

En función de la edad gestacional en la que ocurre definimos:

**-Prematuridad extrema:** cuando el parto se produce antes de las 28.0 semanas de gestación. Representa el 5% de los partos pretérmino.

**-Prematuridad severa:** entre 28.1 y 31.6 semanas. Representa el 15% de los partos pretérmino.

**-Prematuridad moderada:** entre 32.0 y 33.6 semanas. Representa el 20% de los partos pretérmino.

**-Prematuridad leve:** entre las 34.0-36.6 semanas. Representa el 60% de los partos pretérmino.

#### **d. Aborto tardío**

Se define como la muerte fetal temprana entre la semana 12 y la 22 de gestación o menos de 500 gramos de peso.

#### **e. Muerte fetal anteparto**

Se define muerte fetal anteparto como la muerte fetal intraútero de fetos por encima de las 22 semanas de gestación o 500 gramos de peso.

### **❖ Variables principales**

Los parámetros bioquímicos determinados son PAPP-A y  $\beta$ -hCG libre mediante inmunoquimioluminiscencia (IMMULITE 2000), de DPC Dipsa. Para monitorizar la evolución del programa de cribado, cada seis meses se valoran las TFP intentando siempre mantenerlas por debajo del 5%, cambiando las medianas cuando ha sido necesario según los resultados facilitados por el Servicio de Bioquímica, para adecuarlas a nuestra población.

Para este estudio se analizaron los niveles de PAPP-A y  $\beta$ -hCG corregidas y expresadas en MoM.

Se calcularon para cada variable los percentiles 3, 5, 10, 90 y 95 de nuestra población.

### **❖ Covariables**

#### **a. Fumadora**

Se considera fumadora a toda paciente que fume, independientemente del número de cigarrillos fumados por día.

#### **b. Diabetes**

Los criterios para la definición de diabetes son los utilizados por la S.E.G.O.



- **Diabetes pregestacional**

Es toda diabetes diagnosticada antes del inicio del embarazo.

**Diabetes mellitus tipo 1**

Patogenia generalmente autoinmune (puede asociarse a otras enfermedades autoinmunes). Reserva pancreática de insulina ausente o muy disminuida y diagnóstico preferente en edad juvenil (< 30 años).

**Diabetes mellitus tipo 2**

Déficit de secreción de insulina en presencia de resistencia a la insulina. Patogenia no autoinmune. Diagnóstico preferente en edad adulta (> 30 años) y asociación a obesidad e hipertensión arterial.

**Otros tipos de específicos diabetes pregestacional**

Originada por defectos genéticos de la función de la célula  $\beta$ , defectos genéticos de la acción de la insulina, enfermedades del páncreas exocrino, endocrinopatías, fármacos u otras sustancias químicas, infecciones, formas poco comunes de diabetes de naturaleza inmune, otros síndromes genéticos ocasionalmente asociados a diabetes.

- **Diabetes gestacional**

Se define como tal, a toda diabetes diagnosticada por primera vez durante el embarazo, independientemente de la necesidad de tratamiento con insulina, del grado de trastorno metabólico o su persistencia una vez finalizada la gestación.

Se diagnostica durante la gestación con la presencia de dos valores alterados en la sobrecarga de 100 gramos de glucosa.

Recientemente la Asociación Internacional de Grupos de Estudio de Diabetes y Embarazo (IADPSG), ha definido la diabetes franca o diabetes manifiesta durante la gestación, para aquellas mujeres con hiperglucemia marcada en la primera visita prenatal definida como: glucemia basal  $\geq 126$  mg/dL (7,0 mmol/L), A1C

(HbA1c estandarizada para NGSP/DCCT en % e IFCC en mmol/mol)  $\geq 6.5\%$  (47,5 mmol/mol) ó glucemia plasmática al azar  $\geq 200$  mg/dL (11,1 mmol/L) tras confirmación con glucemia basal o A1C.

### c. Estados hipertensivos del embarazo

La definición de hipertensión arterial y preeclampsia se sigue los criterios aceptados por la S.E.G.O y sociedades científicas como el *American College of Obstetrics and Gynecology*:

#### **Hipertensión arterial en el embarazo**

El diagnóstico de HTA en el embarazo se realiza cuando en dos o más tomas separadas de seis horas y en el mismo brazo, la paciente presenta una tensión arterial (TA) sistólica  $\geq 140$  mm Hg y una TA diastólica  $\geq 90$  mm Hg.

#### **Hipertensión arterial crónica**

Se define como una hipertensión presente antes del inicio del embarazo o que se diagnostica antes de la semana 20 de gestación. La hipertensión diagnosticada después de la semana 20, pero que persiste a las 12 semanas tras el parto, se clasifica también como hipertensión crónica.

#### **Preeclampsia**

Se define como una hipertensión que aparece después de las 20 semanas de gestación, incluyendo periodo puerperal y se acompaña de proteinuria. Se define proteinuria como la presencia de  $\geq 300$  mg de proteínas en la orina de 24 horas o  $\geq 30$  mg/dl o 2+ tira de reactiva, en muestra aleatoria de orina en ausencia de infección urinaria.

Se considera preeclampsia grave cuando existe una TA sistólica  $\geq 160$  mm Hg y/o una TA diastólica  $\geq 110$  mm Hg con proteinuria. También se catalogará de preeclampsia grave cualquier hipertensión que se acompañe de algún signo o síntoma de afectación multiorgánica.

Dentro de este cuadro clínico se incluyen otras formas de presentación clínica:

- **Eclampsia:** Se define como la aparición en paciente con preeclampsia de convulsiones tipo gran mal no atribuibles a otras causas (accidente cerebrovasculares, enfermedades hipertensivas, lesiones del sistema nervioso central ocupantes de espacio, enfermedades infecciosas o metabólicas).
- **Preeclampsia sobreañadida a hipertensión crónica:** Se define como la aparición de uno o más signos o síntomas de afectación multiorgánica descritos en preeclampsia, en una paciente con HTA crónica o diagnosticada antes de las 20 semanas.

**d. Acidosis fetal postparto**

Se define acidosis fetal postparto como un pH postparto menor de 7.20.

### **3.3 Análisis estadístico**

#### **3.3.1 Análisis descriptivo**

Se realizó un análisis descriptivo de las variables seleccionadas para conocer las características generales de la población a estudio. Los datos se presentan utilizando frecuencias absolutas y relativas para variables categóricas y mediante el cálculo de media, desviación estándar o mediana y percentiles 25 y 75 para variables numéricas, según cumplimiento de la asunción de normalidad.

#### **3.3.2 Relación entre variable principal (PAPP-A y $\beta$ -hCG) y defectos de crecimiento fetal: bajo peso al nacer y macrosomía.**

Se realizó un análisis univariante mediante tablas de contingencia y test Chi-cuadrado o estadístico exacto de Fisher para valorar la relación entre la variable resultado (bajo peso al nacer) con las variables principales (PAPP-A y  $\beta$ -hCG).

El siguiente paso fue seleccionar entre los tres puntos de corte seleccionados para definir PAPP-A baja (percentil 3,5 y 10), cual de ellas, predice mejor el bajo peso y bajo peso extremo. Para ello, se realizaron varios análisis multivariantes con regresiones logísticas para cada de los tres puntos de corte, con respecto a las dos variables resultado (bajo peso extremo y bajo peso) como variables dependientes. Como covariables se han introducido la primiparidad, edad materna, tabaco, hipertensión arterial crónica, preeclampsia y diabetes (incluyendo diabetes gestacional y pregestacional). Para determinar el modelo con una mayor bondad de ajuste, se utilizó el criterio de información de Akaike (AIC). Se trata de una medida de la calidad relativa de un modelo estadístico, teniendo en cuenta la bondad de ajuste y la complejidad del mismo. Comparando varios modelos, el óptimo será el que presente un valor de AIC más bajo.<sup>161</sup>

Se ha estimado el área bajo la curva ROC de cada combinación de variables anteriores para conocer la capacidad discriminante de cada cortes de los percentiles de la PAPP-A en el 3, 5 o 10. Se considera un área bajo la curva aceptable por encima de 0.7.<sup>162</sup>

Siguiendo este objetivo, se han estimado los índices de validez y sus intervalos de confianza al 95% de sensibilidad, especificidad, valores predictivos y cocientes de probabilidad de cada punto de corte de PAPP-A (percentil 3, 5 y 10) con bajo peso extremo y bajo peso, respectivamente.

### **3.3.3 Relación que existe entre niveles deprimidos de PAPP-A y la severidad y momento de debut del retraso de crecimiento**

Se realizó un análisis univariante mediante tablas de contingencia y test Chi-cuadrado o estadístico exacto de Fisher para valorar la relación entre la variable resultado (bajo peso al nacer), diferenciando entre PEG, CIR precoz y tardío, con las variables principales (PAPP-A y  $\beta$ -hCG).

### **3.3.4 Relación entre variable principal (PAPP-A y $\beta$ -hCG) y resultados secundarios (aborto tardío, muerte fetal anteparto, preeclampsia y prematuridad).**

Mediante regresión logística univariante se ha estimado la asociación con cada punto de corte de PAPP-A y  $\beta$ -hCG (percentiles 3, 5 y 10, respectivamente) con los resultados aborto tardío, muerte fetal anteparto, prematuridad y preeclampsia. Se presentan los correspondientes OR e IC95%.

### **3.3.5 Estimación del NNS (número necesario a cribar)**

Se ha realizado una estimación del NNS, definido como número de mujeres a cribar con PAPP-A para detectar un caso de bajo peso únicamente por este marcador, excluyendo a las mujeres con factores de riesgo para bajo peso. Para ello se ha aplicado la metodología publicada por la autora *Dukhovny S et al* en su artículo publicado en 2014.<sup>163</sup>

Todos los análisis estadísticos se llevaron a cabo utilizando el software Stata (Versión 14,1).<sup>164</sup>

## **Resultados**

## 4. Resultados

### 4.1 Análisis descriptivo

Se incluyeron en este estudio pacientes gestantes con feto único controladas en Hospital Universitario Puerta de Hierro desde junio 2009 a diciembre de 2009 y en Hospital Universitario Infanta Elena desde junio 2013 a diciembre de 2013, ambos meses incluidos y que realizaron cribado aneuploidía en el primer trimestre y finalizaron la gestación en ambos de centros respectivamente. Durante el tiempo de reclutamiento, incluyendo los datos de ambos hospitales, se realizaron el cribado de aneuploidía 1896 pacientes, de las cuales únicamente 1519 pacientes (80,1%) cumplieron los criterios de inclusión en el estudio. De las 377 pacientes excluidas (19,9%), 30 (7,9%) fueron diagnosticadas de gestación múltiple, 9 (2,3%) de cromosomopatía o malformación fetal y en la mayoría, 338 (89,8%) , su parto fue atendido en otro centro hospitalario. Diferenciando estos datos por centro, en el Hospital Puerta de Hierro, se realizó el cribado de primer trimestre a 1263 pacientes, de las que solo 987 (78,1%) cumplieron los criterios de inclusión. De las 276 pacientes excluidas (21,9%), 21 (7%) se excluyeron por gestación múltiple, 5 por cromosomopatía o malformación fetal(1,8%) y 250 por parto extra-hospitalario (91,4%). En el Hospital Infanta Elena, se realizó el cribado de primer trimestre a 633 pacientes, de las que solo 532 (84%) cumplieron los criterios de inclusión. De las 101 pacientes excluidas (16%), 9 (8,9%) se excluyeron por gestación múltiple, 4 por cromosomopatía (3,9%) y 88 por parto extra-hospitalario (87,2%). (Gráfico 1)

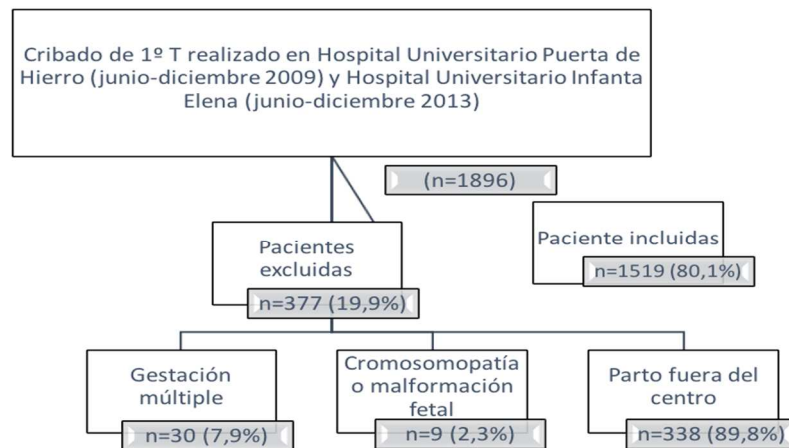
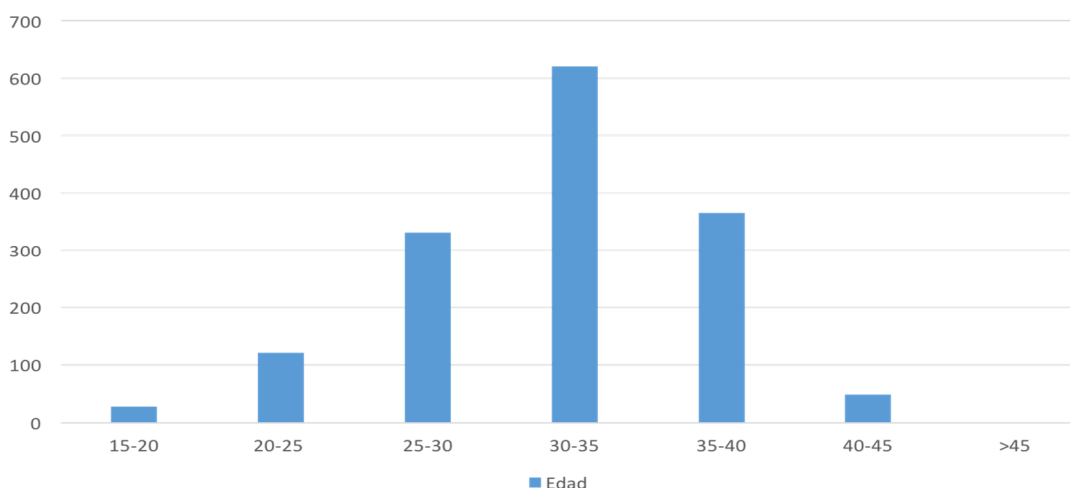


Gráfico 1. Diagrama de flujo que detalla la selección de pacientes incluidas y excluidas en el estudio

La media de edad de las participantes fue 31.7 años, con un rango edad de 17-45 años. (Gráfico 2). La edad media en los grupos problema (bajo peso <p10, bajo peso <p3, macrosomía, aborto tardío fue semejante (31.6, 31.8, 31.6 y 31.9 respectivamente) excepto en el grupo de muerte fetal anteparto (33 años).



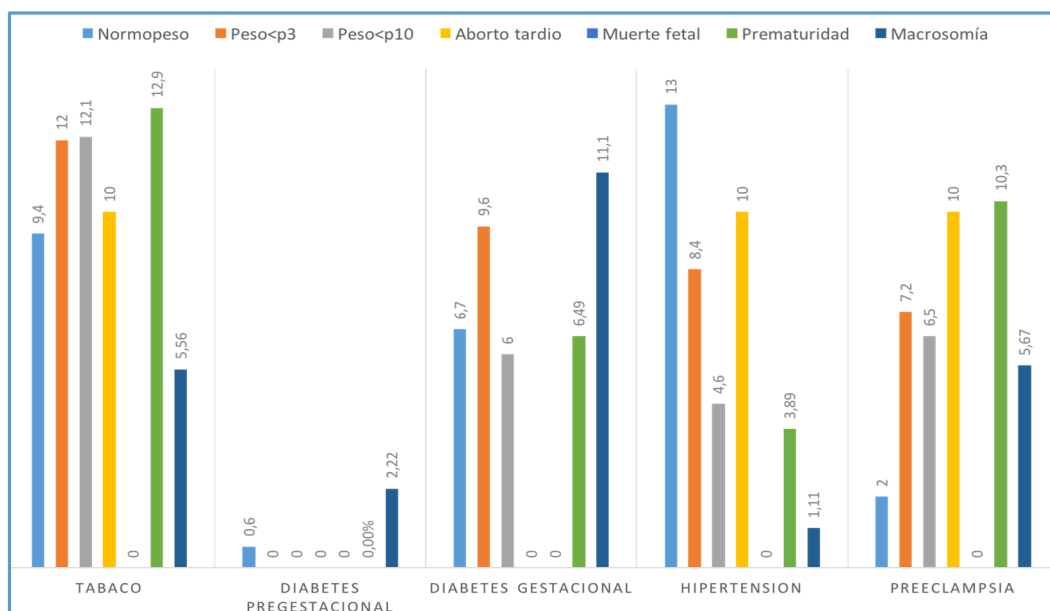
*Gráfico 2. Distribución de la edad en la población a estudio*

En cuanto a las características generales de la población, el 9.81% (149/1519) eran fumadoras. El 52,4% de las pacientes eran primíparas (797/1519). El 6,5% (100/1519) de las pacientes eran diabéticas, incluyendo diabetes pregestacional y gestacional. De estas, el 10% (10/100) eran diabéticas pre-gestacionales y el 90% (90/100) desarrollaron diabetes durante la gestación. Dentro de las diabéticas gestacionales, el 45,5% (41/90) utilizaron insulina durante la gestación. El 1,58% (24/1519) de las pacientes era hipertensa crónica y el 2,7% (41/1519) desarrolló preeclampsia en la gestación, siendo el 16,6% hipertensa crónica previamente (4/24). (Tabla 1, Gráfico 3)



|                             | Normopeso<br>(n=1202) | Peso <p3<br>(n=83) | Peso<p10<br>(n=214) | Macrosomía<br>(n=90) | Aborto tardío<br>(n=10) | Muerte fetal<br>ante parto<br>(n=3) | Prematuridad<br>(n=77) |
|-----------------------------|-----------------------|--------------------|---------------------|----------------------|-------------------------|-------------------------------------|------------------------|
| Edad (media,<br>rango)      | 31,7 (26,7-36,7)      | 31,6 (26,4-36,8)   | 31,8 (26,8-36,8)    | 31,6 (26,9-36,3)     | 31,9 (27,2-36,6)        | 33 (28,7-37,3)                      | 31,8 (26,8-36,8)       |
| Tabaco                      | 10,1% (n=122)         | 12% (n=10)         | 12,1% (n=26)        | 5,56% (n=5)          | 10% (n=1)               | 0% (n=0)                            | 12,9% (n=10)           |
| Diabetes<br>gestacional     | 6,56% (n=79))         | 9,6% (n=8)         | 6% (n=13)           | 8,88% (n=8)          | 0% (n=0)                | 0% (n=0)                            | 6,49% (n=5)            |
| Diabetes<br>pre-gestacional | 0,66% (n=8)           | 0%                 | 0%                  | 2,22% (n=2)          | 0% (n=0)                | 0% (n=0)                            | 0% (n=0)               |
| Hipertensión<br>arterial    | 1,08% (n=13)          | 8,4% (n=7)         | 4,6% (n=10)         | 1,11% (n=1)          | 10% (n=1)               | 0% (n=0)                            | 3,89% (n=3)            |
| Pre-eclampsia               | 2,16% (n=26)          | 7,2% (n=6)         | 6,5% (n=14)         | 6,67% (n=6)          | 10% (n=1)               | 0% (n=0)                            | 10,3% (n=8)            |

*Tabla 1. Distribución de las covariables en los diferentes grupos problema, expresado en porcentaje (%) y número de casos (n).*



*Gráfico 3. Diagrama de barras que representa la distribución de las covariables principales en los diferentes grupos problema, expresado en porcentaje (%)*

En cuanto a la distribución en nuestra muestra poblacional de la variable resultado (bajo peso al nacer), el 14% (214/1519) tuvieron un peso <percentil 10 al nacer, de los cuales un 5.4% (83/1519) fue un bajo peso extremo o <percentil 3. En el otro extremo de la tabla, el 5,9% (90/1519) fueron macrosómicos o percentil  $\geq 95$ . El 79,1% (1202/1519) presentaron normopeso al nacer.

El 0,6 % (10/1519) tuvo un aborto tardío y el 0,2% (3/1519) una muerte fetal anteparto. El 94% (1429/1519) tuvo un parto a término y el 5% (77/1519) tuvo un parto <37 semanas. En grupo de partos pretérmino, el 5,2% (4/77) fueron prematuros extremos ( $\leq 28$  semanas gestación), el 14,3% (11/77) fueron prematuros severos (28+1-31+6 semanas de gestación), el 10,4% (8/77) fueron prematuros moderados (32-33+6 semanas) y el 70,1% (54/77) fueron prematuros tardíos (34-36+6 semanas). (Tabla 2)

El 7% de los recién nacidos vivos de nuestra muestra poblacional (106/1506) tuvieron al nacer un pH <7,20.

|                         | Número | Porcentaje |
|-------------------------|--------|------------|
| Normopeso               | 1202   | 79,1%      |
| Bajo peso extremo (<p3) | 83     | 5,4%       |
| Bajo peso (<p10)        | 214    | 14%        |
| Macrosomía (>p95)       | 90     | 5,9%       |
| Parto a término         | 1429   | 94%        |
| Prematuridad            | 77     | 5%         |
| -<28 semanas            | 4      | 5,2%       |
| -28+1-31+6 semanas      | 11     | 14,3%      |
| -32-33+6 semanas        | 8      | 10,4%      |
| -34-36+6 semanas        | 54     | 70,1%      |
| Aborto tardío           | 10     | 0,6%       |
| Muerte fetal anteparto  | 3      | 0,2%       |

Tabla 2. Distribución de la patología a estudio en nuestra muestra poblacional.

La media de la PAPP-A fue 1,06 MoM (valor mínimo 0,13, valor máximo 7,3) y de la  $\beta$ -hCG fue 1,2 MoM (valor mínimo 0,12, valor máximo 6,5). (Tabla 3, Gráfico 4 y 5).

|        | N    | Media | Desviación típica | Mínimo | Máximo | Percentil 25 | Percentil 50 (mediana) | Percentil 75 |
|--------|------|-------|-------------------|--------|--------|--------------|------------------------|--------------|
| PAPP-A | 1519 | 1,06  | 0,67              | 0,13   | 7,3    | 0,6          | 0,9                    | 1,27         |
| B-hcg  | 1519 | 1,23  | 0,81              | 0,12   | 6,55   | 0,69         | 1,02                   | 1,56         |

Tabla 3. Datos descriptivos de los marcadores bioquímicos del primer trimestre.

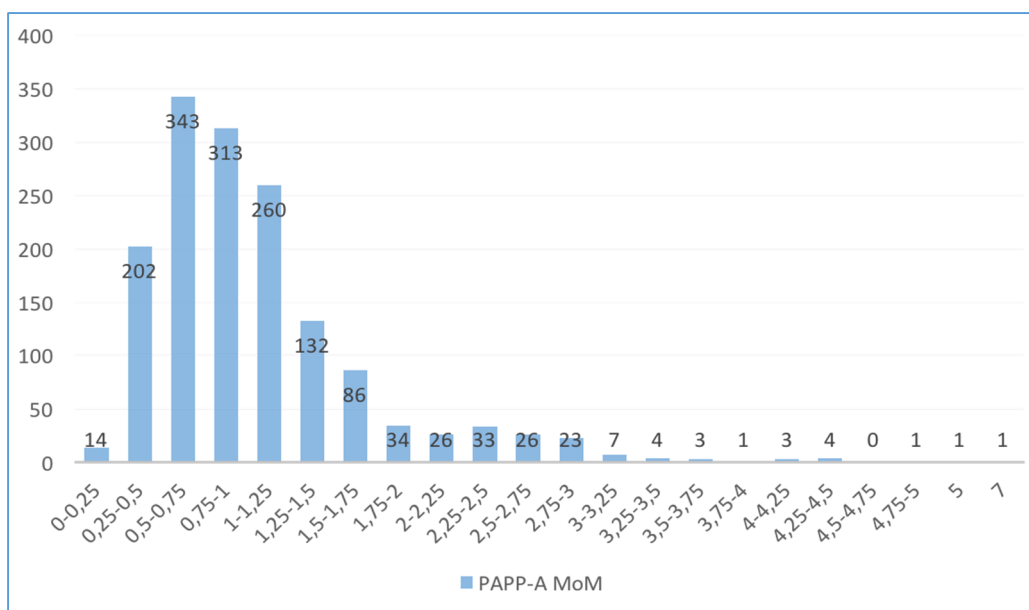


Gráfico 4. Distribución de los niveles de PAPP-A expresados en MoM.

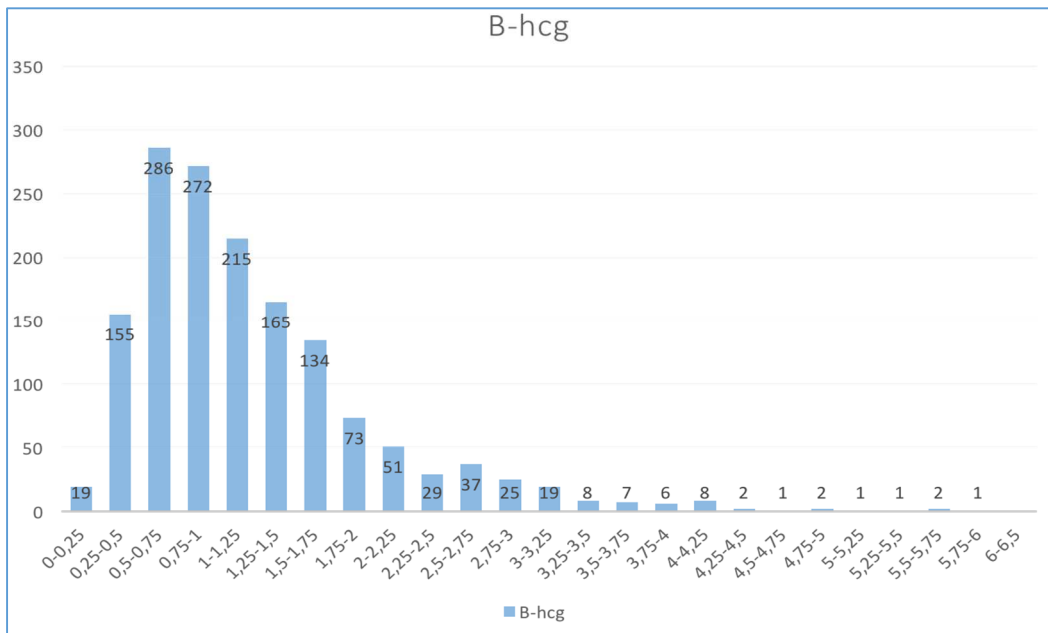


Gráfico 5. Distribución de los niveles de  $\beta$ -hCG expresados en MoM.

Se calculó para nuestra población el percentil 3, 5, 10, 90 y 95 de ambos marcadores bioquímicos (PAPP-A y  $\beta$ -hCG). El percentil 3, 5, 10, 90 y 95 de PAPP-A para nuestra población fue 0.31, 0.36, 0.45, 1.8 y 2.4 respectivamente y para  $\beta$ -hCG fue 0.32, 0.36, 0.45, 2.2 y 2.7 respectivamente. (Tabla 4)

|        | Percentil 3 | Percentil 5 | Percentil 10 | Percentil 90 | Percentil 95 |
|--------|-------------|-------------|--------------|--------------|--------------|
| PAPP-A | 0,31        | 0,36        | 0,45         | 1,8          | 2,4          |
| B-hcg  | 0,32        | 0,36        | 0,45         | 2,2          | 2,7          |

Tabla 4. Percentiles 3, 5, 90 y 95 de nuestra muestra poblacional para los marcadores bioquímicos (PAPP-A y  $\beta$ -hCG)

El 9,8% de nuestra muestra poblacional (150/1519) tuvieron un nivel de PAPP-A  $\leq$  percentil 10, el 4,8% (73/1519) tuvieron un nivel de PAPP-A  $\leq$  percentil 5 y un 2,76% (42/1519) un nivel de PAPP-A  $\leq$  percentil 3.

## 4.2 Relación entre variable principal (PAPP-A y $\beta$ -hCG) y defectos de crecimiento fetal: bajo peso al nacer y macrosomía.

### 4.2.1 Análisis univariante.

Para valorar la relación entre las diferentes variables, hemos utilizado la prueba de independencia Chi-cuadrado, comparando la variable resultado (bajo peso extremo, bajo peso y macrosomía) con las variables principales (PAPP-A y  $\beta$ -hCG).

En los casos de bajo peso extremo (peso al nacer  $< p3$ ) se observó una relación estadísticamente significativa con una PAPP-A  $\leq$  percentil 3 ( $p < 0.001$ ), PAPP-A  $\leq$  percentil 5 ( $p < 0.002$ ) y PAPP-A  $\leq$  percentil 10 ( $p < 0.003$ ). (Gráfico 6)

En los casos de bajo peso (peso al nacer  $<$  percentil 10), se observó una relación estadísticamente significativa con una PAPP-A  $\leq$  percentil 3 ( $p < 0.006$ ), PAPP-A  $\leq$  percentil 5 ( $p < 0.002$ ) y PAPP-A  $\leq$  percentil 10 ( $p < 0.019$ ). (Gráfico 7)

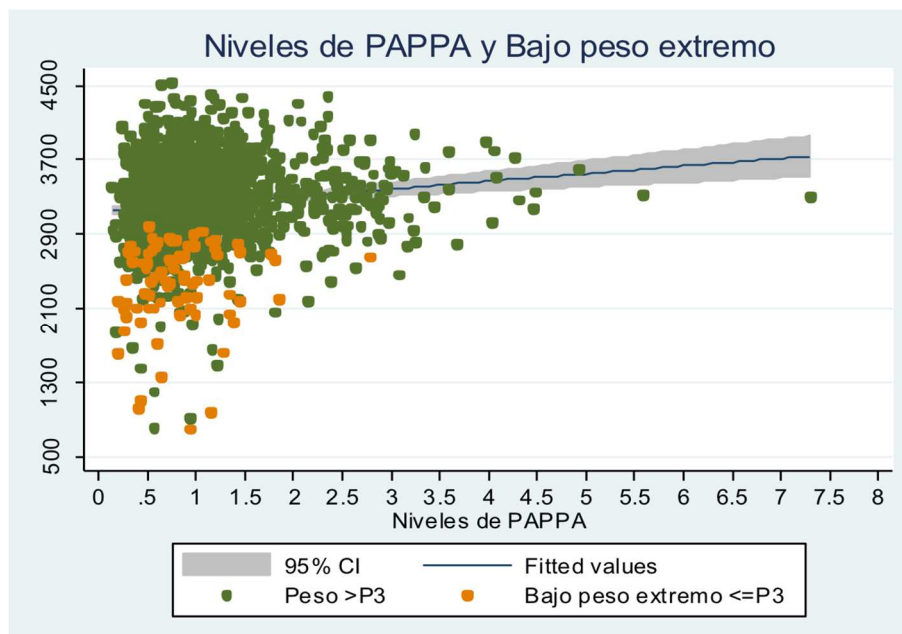


Gráfico 6. Distribución de la muestra según peso y niveles de PAPP-A expresados en MoM, destacando la distribución del bajo peso extremo.

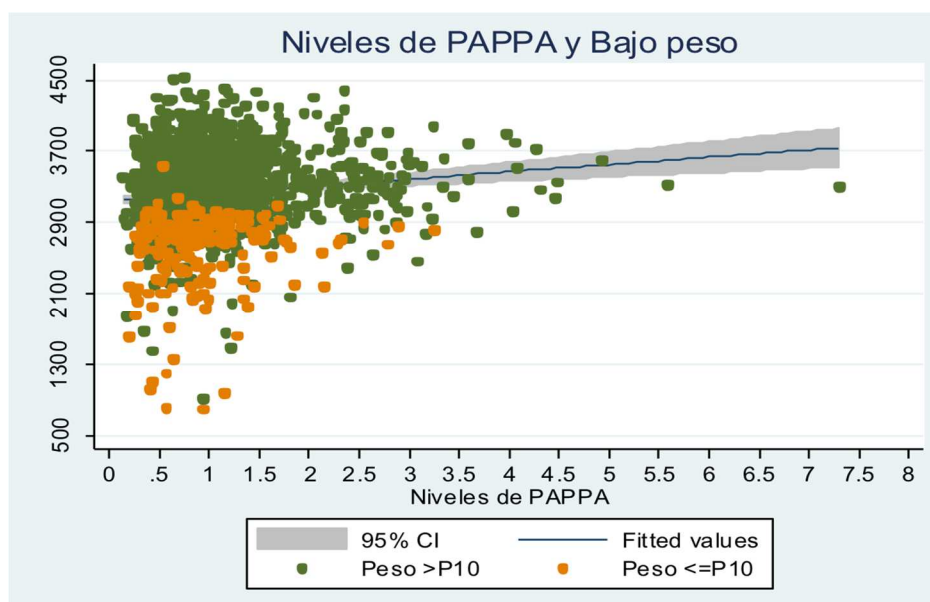


Gráfico 7. Distribución de la muestra según peso y niveles de PAPP-A expresados en MoM, destacando la distribución del bajo peso.

En cuanto a la relación con la  $\beta$ -hCG, en los casos de bajo peso extremo (peso al nacer  $<p3$ ), se observó una relación estadísticamente significativa con  $\beta$ -hCG  $\leq$  percentil 3 ( $p<0.008$ ),  $\beta$ -hCG  $\leq$  percentil 5 ( $p<0.001$ ) y  $\beta$ -hCG  $\leq$  percentil 10 ( $p<0.001$ ). (Gráfico 8)

No se observó una relación estadísticamente significativa entre el bajo peso extremo y la  $\beta$ -hCG elevada,  $\beta$ -hCG  $\geq$  percentil 90 ( $p=0.1$ ) y  $\beta$ -hCG  $\geq$  percentil 95 ( $p=0.1$ ).

En los casos de bajo peso (peso al nacer  $<$ percentil 10), se observó una relación estadísticamente significativa con  $\beta$ -hCG  $\leq$  percentil 3 ( $p<0.003$ ),  $\beta$ -hCG  $\leq$  percentil 5 ( $p<0.001$ ) y  $\beta$ -hCG  $\leq$  percentil 10 ( $p<0.001$ ). (Gráfico 9)

No se observó una relación estadísticamente significativa entre el bajo peso y la  $\beta$ -hCG elevada,  $\beta$ -hCG  $\geq$  percentil 90 ( $p=0.45$ ) y  $\beta$ -hCG  $\geq$  percentil 95 ( $p=0.24$ ).

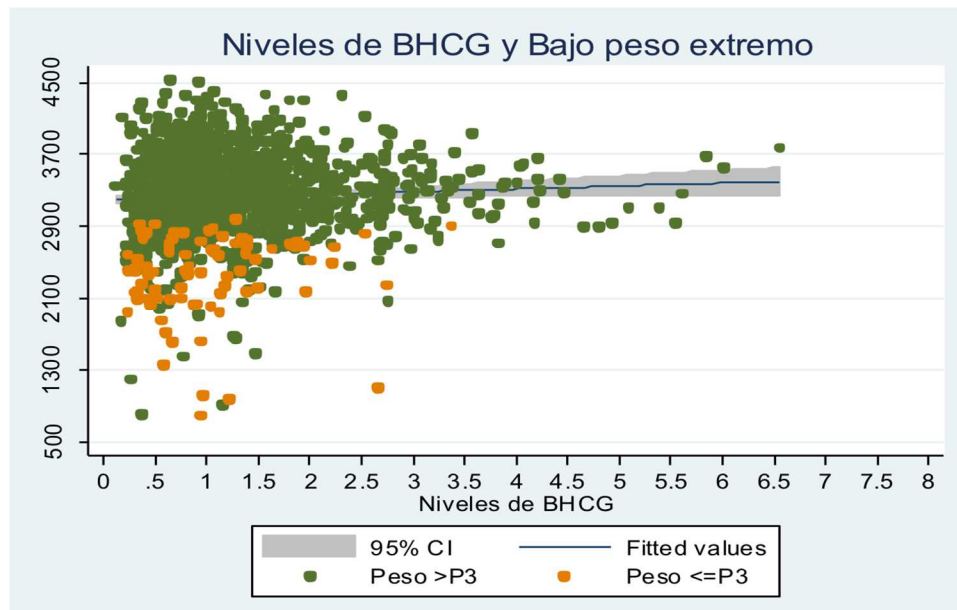


Gráfico 8. Distribución de la muestra según peso y niveles de  $\beta$ -hCG expresados en MoM, destacando la distribución del bajo peso extremo.

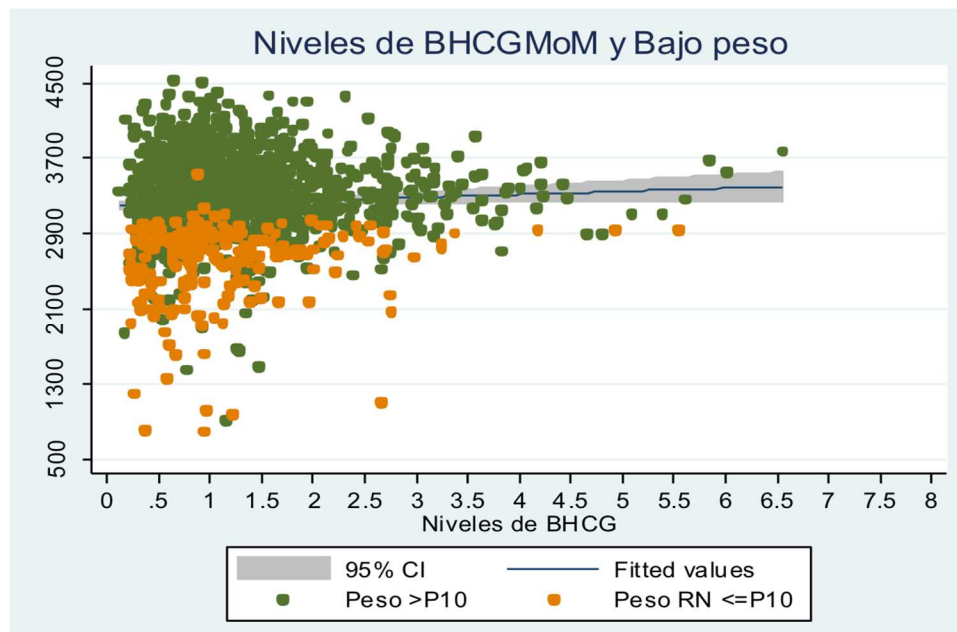


Gráfico 9. Distribución de la muestra según peso y niveles de  $\beta$ -hCG expresados en MoM, destacando la distribución del bajo peso.

En los casos de macrosomía, no se observó una relación estadísticamente significativa con la PAPP-A elevada, PAPP-A  $\geq$  percentil 90 ( $p=0,47$ ) y PAPP-A  $\geq$  percentil 95 ( $p=0,45$ ) ni con la  $\beta$ -hCG elevada,  $\beta$ -hCG  $\geq$  percentil 90 ( $p=0,47$ ) y  $\beta$ -hCG  $\geq$  percentil 95 ( $p=0,47$ ). (Tabla 5)

|                                  | Bajo peso extremo (n=83)             | Bajo peso (n=214)                   | Macrosomía (n=90)          |
|----------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|----------------------------|
| PAPP-A $\leq$ p 3 (n=42)         | 9,6%<br>n=8 ( <b>p&lt;0.001</b> )    | 5,7%<br>n=12 ( <b>p&lt;0.006</b> )  |                            |
| PAPP-A $\leq$ p 5 (n=73)         | 12,05%<br>n=10 ( <b>p&lt;0.002</b> ) | 9%<br>n=19 ( <b>p&lt;0.002</b> )    |                            |
| PAPP-A $\leq$ p 10 (n=147)       | 19,2%<br>n=16 ( <b>p&lt;0.003</b> )  | 14,2%<br>n=30 ( <b>p&lt;0.019</b> ) |                            |
| PAPP-A $\geq$ p 90 (n=151)       |                                      |                                     | 12,2%<br>n=11 ( $p=0,47$ ) |
| PAPP-A $\geq$ p 95 (n=75)        |                                      |                                     | 3,3%<br>n=3 ( $p=0,45$ )   |
| $\beta$ -hCG $\leq$ p 3 (n=40)   | 7,2%<br>n=6 ( <b>p&lt;0.008</b> )    | 5,7%<br>n=12 ( <b>p&lt;0.003</b> )  |                            |
| $\beta$ -hCG $\leq$ p 5 (n=74)   | 13,2%<br>n=11 ( <b>p&lt;0.001</b> )  | 9,4%<br>n=20 ( <b>p&lt;0.001</b> )  |                            |
| $\beta$ -hCG $\leq$ p 10 (n=151) | 22,8%<br>n=19 ( <b>p&lt;0,001</b> )  | 18,9%<br>n=40 ( <b>p&lt;0.001</b> ) |                            |
| $\beta$ -hCG $\geq$ p 90 (n=190) | 4,8%<br>n=4 ( $p=0,1$ )              | 8,5%<br>n=18 ( $p=0,45$ )           | n=7 ( $p=0,47$ )           |
| $\beta$ -hCG $\geq$ p 95 (n=74)  | 1,2%<br>n=1 ( $p=0,1$ )              | 3,3%<br>n=7 ( $p=0,24$ )            | n=3 ( $p=0,47$ )           |

*Tabla 5. Relación entre las variables resultado (bajo peso extremo, bajo peso y macrosomía) con las variables principales (PAPP-A y  $\beta$ -hCG), expresado con porcentaje (%), número de casos (n) y significación estadística (p). Se marca en diferente color la relación con significación estadística*



#### 4.2.2 Análisis multivariante. Cálculo de OR, índices de validez, sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y áreas bajo la curva ROC

En el análisis de regresión logística, se identificaron como factores de riesgo independientes para bajo peso extremo una **PAPP-A  $\leq$  p3** (OR 4,55, IC 95% 1,9-10,5,  $p < 0,001$ ), **PAPP-A  $\leq$  p5** (OR 3,3, IC 95% 1,6-7,  $p < 0,001$ ), **PAPP-A  $\leq$  p10** (OR 2,4, IC 95% 1,37-4,52,  $p < 0,003$ ), **la primiparidad** (OR 1,52, IC 95% 1,13-2,05,  $p < 0,006$ ), **la HTA** (OR 8, IC 95% 3,23-20,2,  $p < 0,001$ ), **la pre-eclampsia** (OR 3,18, IC 95% 1,29-7,8,  $p < 0,011$ ) y **la prematuridad** (OR 3,29, IC 95% 1,66-6,56,  $p < 0,01$ ). El hábito tabáquico y la diabetes gestacional no demostraron ser factores de riesgo independientes para el bajo peso extremo al nacer. La diabetes pregestacional no se contempla por no haber ningún caso de bajo peso extremo en pacientes con esta patología.

El bajo peso extremo es un factor de riesgo para la acidosis neonatal, presentando estos fetos menos probabilidad pH fetal  $> 7,20$  (OR 0,3, IC 95% 0,17-0,56,  $p < 0,001$ ).

Se ha utilizado el criterio de información de Akaike (AIC) para determinar el modelo con una mayor bondad de ajuste, correspondiente al modelo que tenga un AIC más bajo. En el caso de bajo peso extremo el mejor modelo es la PAPP-A  $\leq$  p3 (AIC 621,71). (Tabla 6)

|                      | OR          | p            | IC 95%          | AIC           |
|----------------------|-------------|--------------|-----------------|---------------|
| PAPPA $\leq$ p 3     | <b>4,59</b> | <b>0,001</b> | 1,9-10,65       | <b>621,71</b> |
| Primiparidad         | <b>1,52</b> | <b>0,006</b> | 1,13-2,05       |               |
| HTA                  | <b>8</b>    | <b>0,001</b> | 3,23-20,2       |               |
| Tabaco               | 1,27        | 0,48         | 0,64-2,52       |               |
| Pre-eclampsia        | <b>3,18</b> | <b>0,011</b> | 1,29-7,8        |               |
| Diabetes gestacional | 0,91        | 0,76         | 0,49-1,66       |               |
| Insulinoterapia      | 1,07        | 0,9          | 0,32-3,5        |               |
| Prematuridad         | <b>3,29</b> | <b>0,01</b>  | <b>1,66-6,5</b> |               |

*Tabla 6. Factores de riesgo para **bajo peso extremo** (peso al nacer  $<$  percentil 3). Se presentan los datos del modelo que presentó una mejor bondad de ajuste, especificando Odds ratio (OR), p (nivel de significación estadística), IC 95% (intervalo de confianza 95%) y AIC (criterio de información de Akaike).*

Para los casos de bajo peso, se identificaron como factores de riesgo independientes niveles de **PAPP-A  $\leq$  p3** (OR 2,57, IC 95% 1,26-5,21,  $p < 0,009$ ), **PAPP-A  $\leq$  p5** (OR 2,48, IC 95% 1,42-4,33,  $p < 0,001$ ), **PAPP-A  $\leq$  p10** (OR 1,76, IC 95% 1,13-2,74,  $p < 0,012$ ), la **primiparidad** (OR 1,59, IC 95% 1,17-2,18,  $p < 0,003$ ), la **HTA** (OR 4,9, IC 95% 2,12-11,3,  $p < 0,001$ ), la **preeclampsia** (OR 3,46, IC 95% 1,78-6,75,  $p < 0,001$ ) y la **prematuridad** (OR 2,06, IC 95% 1,18-3,5,  $p < 0,010$ ). Al igual que en el bajo peso extremo, el hábito tabáquico y la diabetes gestacional no demostraron ser factores de riesgo independientes. Al igual que en el bajo peso extremo, la diabetes pregestacional no se contempla por no haber ningún caso de bajo peso en pacientes con esta patología.

El bajo peso es un factor de riesgo para la acidosis neonatal, presentando estos fetos menos probabilidad pH fetal  $> 7,20$  (OR 0,44, IC 95% 0,27-0,7,  $p < 0,001$ ).

El modelo con una mayor bondad de ajuste en el caso de bajo peso es la PAPP-A  $\leq$  p5 (AIC 1194,66). (Tabla 7)

|                      | OR          | p            | IC 95%          | AIC            |
|----------------------|-------------|--------------|-----------------|----------------|
| PAPPA $\leq$ p 5     | <b>2,48</b> | <b>0,001</b> | 1,42-4,33       | <b>1194,66</b> |
| Primiparidad         | <b>1,59</b> | <b>0,003</b> | 1,17-2,18       |                |
| HTA                  | <b>4,9</b>  | <b>0,001</b> | 2,12-11,3       |                |
| Tabaco               | 1,35        | 0,19         | 0,86-2,12       |                |
| Pre-eclampsia        | <b>3,46</b> | <b>0,001</b> | 1,78-6,75       |                |
| Diabetes gestacional | 0,91        | 0,76         | 0,49-1,66       |                |
| Insulinoterapia      | 0,65        | 0,38         | 0,25-1,67       |                |
| Prematuridad         | <b>2,06</b> | <b>0,010</b> | <b>1,18-3,5</b> |                |

*Tabla 7. Factores de riesgo para **bajo peso** (peso al nacer  $<$  percentil 10). Se presentan los datos del modelo que presentó una mejor bondad de ajuste especificando Odds ratio (OR), p (nivel de significación estadística), IC 95% (intervalo de confianza 95%) y AIC (criterio de información de Akaike).*

Se estimaron los índices de validez y sus intervalos de confianza al 95% de sensibilidad, especificidad, valores predictivos y razón de verosimilitud o *Likelihood ratio* de cada punto de corte de PAPPA (percentil 3, 5 y 10) y  $\beta$ -hCG (percentil 3, 5 y 10) con bajo peso y bajo peso

extremo al nacer respectivamente. Se ha estimado el área bajo la curva ROC de cada combinación de variables anteriores para predecir bajo peso extremo y bajo peso al nacer.

En los casos de **bajo peso extremo**, la sensibilidad, especificidad, *Likelihood ratio* positivo (LH+), *Likelihood ratio* negativo (LH-), valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) de **PAPP-A  $\leq$  p3** fue 9,6%, 97,6%, 4,03 (1,9-8,4), 0,93(0,8-0,9), 19% y 94,9% respectivamente. Para los niveles de **PAPP-A  $\leq$  p5** fue 12%, 95,6%, 2,72(1,4-5,1), 0,92(0,8-1), 13,7% y 94,9% respectivamente. Para los niveles de **PAPP-A  $\leq$  p10** fue 19,3%, 90,8%, 2,09 (1,3-3,3), 0,89 (0,8-0,9), 10,9% y 95,1% respectivamente. (Tabla 8). Para la predicción de bajo peso extremo la utilización de PAPP-A demostró tener una baja sensibilidad y un bajo VPP. Los resultados tanto del likelihood ratio positivo como negativo son limitados, con resultados más competentes cuanto menor sea la PAPP-A.

|                    | Sensibilidad | Especificidad | LHR+ | LHR- | VPP   | VPN   |
|--------------------|--------------|---------------|------|------|-------|-------|
| PAPP-A $\leq$ p 3  | 9,6%         | 97,6%         | 4,03 | 0,93 | 19%   | 94,9% |
| PAPP-A $\leq$ p 5  | 12%          | 95,6%         | 2,72 | 0,92 | 13,7% | 94,9% |
| PAPP-A $\leq$ p 10 | 19,3%        | 90,8%         | 2,09 | 0,89 | 10,9% | 95,1% |

*Tabla 8. Calculo de sensibilidad, especificidad, Likelihood ratio positivo (LHR+), Likelihood ratio negativo (LHR-), valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) para la PAPP-A y el bajo peso extremo.*

Se ha estimado el área bajo la curva ROC para cada percentil de PAPP-A y bajo peso extremo. No ha resultado ninguno con un nivel aceptable mayor a 0,7, siendo el mejor para PAPP-A  $\leq$  p3 (0,65). La curva ROC para PAPP-A  $\leq$  p5 fue 0,63 y para PAPP-A  $\leq$  p10 fue 0,64.

En los casos de **bajo peso**, la sensibilidad, especificidad, LH+, LH-, VPP y VPN de **PAPP-A  $\leq$  p3** fue 5,7%, 97,7%, 2,45 (1,2-4,7), 0,96 (0,9-0,99), 28,6% y 86,4% respectivamente. Para los niveles de **PAPP-A  $\leq$  p5** fue 9%, 95,8%, 2,16 (1,3-3,5), 0,95 (0,9-0,99), 26% y 86,6% respectivamente. Para los niveles de **PAPP-A  $\leq$  p10** fue 14,2%, 91%, 1,57 (1-2,2), 0,94 (0,8-0,99), 20,4% y 86,7% respectivamente. (Tabla 9). Igual que en el bajo peso extremo, la utilización de PAPP-A para la predicción de bajo peso demostró tener una baja sensibilidad y un bajo VPP. Los resultados tanto del likelihood ratio positivo como negativo son limitados, con resultados más competentes cuanto menor sea la PAPP-A.

|                                     | Sensibilidad | Especificidad | LHR+ | LHR- | VPP   | VPN   |
|-------------------------------------|--------------|---------------|------|------|-------|-------|
| <b>PAPP-A <math>\leq</math> p3</b>  | 5,7%         | 97,7%         | 2,45 | 0,96 | 28,6% | 86,4% |
| <b>PAPP-A <math>\leq</math> p5</b>  | 9%           | 95,8%         | 2,16 | 0,95 | 26%   | 86,6% |
| <b>PAPP-A <math>\leq</math> p10</b> | 14,2%        | 91%           | 1,57 | 0,94 | 20,4% | 86,7% |

*Tabla 9. Calculo de sensibilidad, especificidad, Likelihood ratio positivo (LHR+), Likelihood ratio negativo (LHR-), valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) para la PAPP-A y el bajo peso.*

Se ha estimado el área bajo la curva ROC para cada percentil de PAPP-A y bajo peso. No ha resultado ninguno con un nivel aceptable mayor a 0,7, siendo el mejor para PAPP-A  $\leq$  p10 (0,526). La curva ROC para PAPP-A  $\leq$  p3 fue 0,51 y para PAPP-A  $\leq$  p5 fue 0,524.

Con respecto a la utilidad de la  $\beta$ -hCG para la predicción de bajo peso extremo, el OR y su IC 95%, la sensibilidad, especificidad, LH+, LH-, VPP y VPN de  **$\beta$ -hCG  $\leq$  p3** fueron 3,18 (1,33-7,63), 7,2%, 97,6%, 3,03 (1,3-7), 0,95 (0,89-1), 15% y 94,7% respectivamente. Para niveles de  **$\beta$ -hCG  $\leq$  p5** fue 3,3 (1,69-6,46), 13,3%, 95,6%, 2,99 (1,6-3,7), 0,9 (0,8-0,98), 14,9% y 95% respectivamente. Para niveles de  **$\beta$ -hCG  $\leq$  p10** fue 2,9 (1,7-4,97), 22,9%, 90,7%, 2,47 (1,6-3,7), 0,85(0,7-0,9), 12,6% y 95,3% respectivamente (Tabla 10).

|   | Sensibilidad | Especificidad | LHR+ | LHR- | VPP   | VPN   |
|---|--------------|---------------|------|------|-------|-------|
| <b><math>\beta</math>-hCG <math>\leq</math> p3</b>  | 7,2%         | 97,6%         | 3,03 | 0,95 | 15%   | 94,7% |
| <b><math>\beta</math>-hCG <math>\leq</math> p5</b>  | 13,3%        | 95,6%         | 2,99 | 0,9  | 14,9% | 95%   |
| <b><math>\beta</math>-hCG <math>\leq</math> p10</b> | 22,9%        | 90,7%         | 2,47 | 0,85 | 12,6% | 95,3% |

*Tabla 10. Calculo de sensibilidad, especificidad, Likelihood ratio positivo (LHR+), Likelihood ratio negativo (LHR-), valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) para la  $\beta$ -hCG y el bajo peso extremo.*

Se ha estimado el área bajo la curva ROC para cada percentil de  $\beta$ -hCG y bajo peso extremo. No ha resultado ninguno con un nivel aceptable mayor a 0,7, siendo el mejor para  $\beta$ -hCG  $\leq$  p10 (0,56). La curva ROC para  $\beta$ -hCG  $\leq$  p3 fue 0,52 y para  $\beta$ -hCG  $\leq$  p5 fue 0,54.

También se analizó la utilidad de la medición de la  $\beta$ -hCG para la predicción del bajo peso. El OR y su IC 95%, la sensibilidad, especificidad, LHR+, LHR-, VPP y VPN de  $\beta$ -hCG  $\leq$  p3 fueron 2,73 (1,38-5,39), 5,7%, 97,8%, 2,63 (1,3-5), 0,96 (0,93-1), 30% y 86,4% respectivamente. Para niveles de  $\beta$ -hCG  $\leq$  p5 fueron 2,41(1,42-4,09), 9,5%, 95,8%, 2,27 (1,3-3,7), 0,94 (0,9-0,99), 27% y 86,7% respectivamente. Para niveles de  $\beta$ -hCG  $\leq$  p10 fueron 2,5 (1,68-3,79), 19%, 91,4%, 2,21 (1,5-3), 0,89 (0,83-0,95), 26,5% y 87,4% respectivamente (Tabla 11).

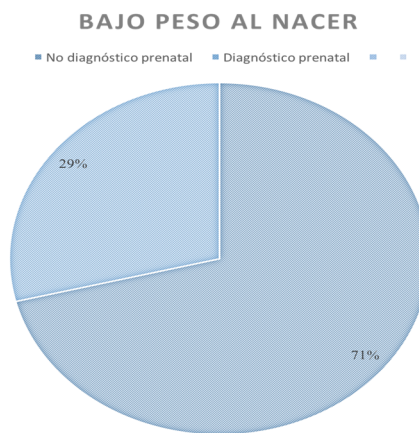
|                          | Sensibilidad | Especificidad | LHR+ | LHR- | VPP   | VPN   |
|--------------------------|--------------|---------------|------|------|-------|-------|
| $\beta$ -hcg $\leq$ p 3  | 5,7 %        | 97,8 %        | 2,63 | 0,96 | 30%   | 86,4% |
| $\beta$ -hcg $\leq$ p 5  | 9,5%         | 95,8%         | 2,27 | 0,94 | 27%   | 86,7% |
| $\beta$ -hcg $\leq$ p 10 | 19%          | 91,4%         | 2,21 | 0,89 | 26,5% | 87,4% |

*Tabla 11. Calculo de sensibilidad, especificidad, Likelihood ratio positivo (LHR+), Likelihood ratio negativo (LHR-), valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) para la  $\beta$ -hCG y el bajo peso.*

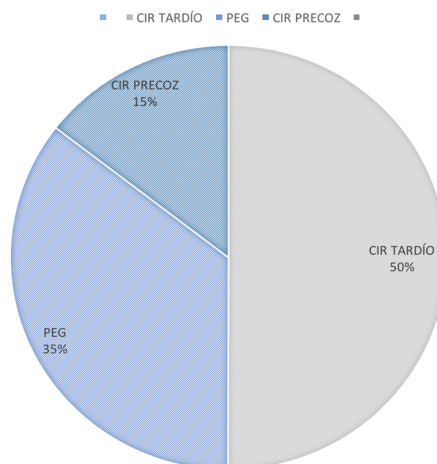
Tampoco hemos obtenido ninguno con un nivel aceptable mayor a 0,7, siendo el mejor para  $\beta$ -hCG  $\leq$  p10 (0,55). La curva ROC para  $\beta$ -hCG  $\leq$  p3 fue 0,52 y para  $\beta$ -hCG  $\leq$  p5 fue 0,53.

#### 4.3 Relación que existe entre bajos niveles de PAPP-A y la severidad y momento de debut del retraso de crecimiento

En cuanto al diagnóstico prenatal de las alteraciones de crecimiento, en nuestro estudio, únicamente se diagnosticaron prenatalmente el 28,9% (n=62) de los casos. En el 71,1% (n=152) el diagnóstico fue postparto. (Gráfico 10) De los casos con diagnóstico prenatal el 50% (n=31) fueron CIR tardíos, el 35,48% (n=22) fueron PEG y el 14,52% (n=9) fueron CIR precoz. (Gráfico 11)



*Gráfico 10. Distribución del diagnóstico prenatal del bajo peso al nacer. Únicamente el 29% fue catalogado correctamente prenatalmente como bajo peso.*



*Gráfico 11. Distribución de los subtipos de bajo peso al nacer con diagnóstico prenatal*

De los casos no diagnosticados prenatalmente, el 68,4% (104/152) tuvieron bajo peso al nacer, entendido como un peso entre el percentil 3 y el percentil 10 y el 31,6% (48/152) tuvieron un bajo peso extremo o menor del percentil 3.

Analizamos la relación entre los niveles de PAPP-A y el diagnóstico prenatal de bajo peso al nacer y no encontramos una relación estadísticamente significativa. De los casos de bajo peso con  $\text{PAPP-A} \leq p3$  (n=13), el 53,85% (n=7) no tenía diagnóstico prenatal y 46,15% (n=6) si lo tenía (p=0,14). De los casos de bajo peso con  $\text{PAPP-A} \leq p5$  (n=20), el 65% (n=13) no tenía diagnóstico prenatal y 35% (n=7) si lo tenía (p=0,49). De los casos de bajo peso con  $\text{PAPP-A} \leq p10$  (n=30), el 56,67% (n=17) no tenía diagnóstico prenatal y 43,33% (n=13) si lo tenía (p=0,052). (Tabla 12)

Dado que en el momento del estudio únicamente se utilizaba este marcador bioquímico para el cribado de aneuploidía, no se objetivó en el grupo de pacientes con PAPP-A baja, un incremento en el diagnóstico prenatal de bajo peso con respecto a las pacientes con PAPP-A normal.

|                         | $\text{PAPP-A} \leq p3$ (n=13) | $\text{PAPP-A} \leq p5$ (n=20) | $\text{PAPP-A} \leq p10$ (n=30) |
|-------------------------|--------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|
| Diagnóstico prenatal    | 46,15% (n=6)                   | 35% (n=7)                      | 43,33% (n=13)                   |
| No diagnóstico prenatal | 53,85% (n=7)                   | 65% (n=13)                     | 56,67% (n=17)                   |
|                         | (p=0,14)                       | (p=0,49)                       | (p=0,052)                       |

*Tabla 12. Relación entre bajos niveles de PAPP-A y diagnóstico prenatal de bajo peso. No se ha demostrado una relación estadísticamente significativa entre PAPP-A disminuida y diagnóstico de alteraciones de crecimiento.*

Aquellos casos de bajo peso al nacer diagnosticados antenatalmente se clasificaron en función del peso y del estudio hemodinámico en PEG, CIR precoz y CIR tardío.

En el caso de  $\text{PAPP-A} \leq p3$ , no se demostró una relación estadísticamente significativa con ninguno de los tres subtipos (PEG, CIR precoz y CIR tardío). Si es interesante remarcar que en este grupo, el 50% de las  $\text{PAPP-A} \leq p3$  tuvo un diagnóstico de CIR precoz frente al 10,7% de las  $\text{PAPP-A} > \text{percentil } 3$ .



Tanto en el CIR tardío como en el PEG, no se observó esta diferencia, siendo más frecuente el diagnóstico de CIR tardío (51,7%) y PEG (37,5%) en el grupo de PAPP-A > p3 que en el grupo de PAPP-A  $\leq$  p3 (33,3% y 16,6 % respectivamente).

Ocurrió lo mismo en el grupo de PAPP-A  $\leq$  p5. No se demostró una relación estadísticamente significativa con ninguno de los tres subtipos (PEG, CIR precoz y CIR tardío) pero también se observó que el 42,8% de las PAPP-A  $\leq$  p5 tuvo un diagnóstico de CIR precoz frente al 10,9% de las PAPP-A > percentil 5. Tanto en el CIR tardío como en el PEG, no se observó esta diferencia, siendo más frecuente el diagnóstico de CIR tardío (52,7%) y PEG (36%) en el grupo de PAPP-A > p5 que en el grupo de PAPP-A  $\leq$  p5 (28,5 % y 28,5 % respectivamente).

En el caso del grupo con PAPP-A  $\leq$  p10, quizás por el mayor número de casos, esta relación si demostró ser estadísticamente significativa. En 38,5 % de las pacientes con PAPP-A  $\leq$  p10 tuvo un diagnóstico de CIR precoz frente al 8,16% de las pacientes con PAPP-A > p10. (p=0,02). Al igual en los casos de PAPP-A  $\leq$  p3 y p5 , fue más frecuente el diagnóstico de CIR tardío en el subgrupo de PAPP-A > p10 (55,10%) que en el de PAPP-A  $\leq$  p10 (30,7%) y el diagnóstico de PEG en el subgrupo de PAPP-A > p10 (36,7%) que en el de PAPP-A  $\leq$  p10 (30,7%). (Tabla 13)

|                   | PAPP-A $\leq$ p10 | PAPP-A > p10 |
|-------------------|-------------------|--------------|
| <b>CIR precoz</b> | 38,4%             | 8,16%        |
| <b>CIR tardío</b> | 30,7%             | 55,10%       |
| <b>PEG</b>        | 30,7%             | 36,73%       |

*Tabla 13. Relación entre el tipo del CIR y los diferentes niveles de PAPP-A baja en único subgrupo (PAPP-A  $\leq$  p10) en el que se encontró una relación estadísticamente significativa. (Nivel de significación p=0,02)*

El hecho de que sea más frecuente el diagnóstico de CIR precoz en los casos con PAPP-A baja, confirma la asociación entre la PAPP-A baja y una placenta disfuncional, ya que estos tipos de CIR presentan una grave insuficiencia placentaria.



#### 4.4 Relación entre variable principal (PAPP-A y $\beta$ -hCG) y variables resultado secundarias (aborto tardío, muerte fetal anteparto, preeclampsia y prematuridad). Análisis univariante

Se realizó también un análisis univariante para estimar la asociación de cada punto de corte de PAPP-A y  $\beta$ -hCG (percentiles 3, 5 y 10, respectivamente) con los resultados aborto tardío, muerte fetal anteparto, prematuridad y preeclampsia. Se presentan los correspondientes OR e IC95%.

- **Aborto tardío**

Se encontró una relación estadísticamente significativa entre **aborto tardío** y niveles disminuidos de PAPP-A, calculando el OR para punto de corte. A continuación se describen los resultados para los diferentes puntos de corte: **PAPP-A  $\leq$  p3** OR 8,52, IC 95% 1,75-41,33,  $p < 0,008$ ), **PAPP-A  $\leq$  p5** (OR 4,84, IC 95% 1,01-23,23,  $p < 0,048$ ) y **PAPP-A  $\leq$  p10** (OR 3,94, IC 95% 1-15,40,  $p < 0,049$ ).

No se encontró una relación estadísticamente significativa entre aborto tardío y niveles disminuidos de  $\beta$ -hCG. Los resultados fueron para niveles de  **$\beta$ -hCG  $\leq$  p3** (OR 4,08, IC 95% 0,50-32,9,  $p = 0,18$ ), para niveles de  **$\beta$ -hCG  $\leq$  p5** (OR 2,15, IC 95% 0,26-17,23  $p = 0,46$ ), para niveles de  **$\beta$ -hCG  $\leq$  p10** (OR 0,99, IC 95% 0,12-7,94,  $p = 0,99$ ).

- **Muerte fetal anteparto**

Únicamente encontramos 3 casos de muerte fetal anteparto en nuestro estudio. Debido al escaso número de casos, resumimos en la siguiente tabla las características de estas gestaciones. (Tabla 14)

| Paciente | Edad (años) | PAPP-A MoM | $\beta$ -hcg MoM | Edad gestacional parto (semanas) | Peso fetal (gramos) | Percentil peso | HTA | Pre-eclampsia | Tabaco | Diabetes |
|----------|-------------|------------|------------------|----------------------------------|---------------------|----------------|-----|---------------|--------|----------|
| 1        | 39          | 0,56       | 0,26             | 30                               | 1200                | 4              | No  | No            | No     | No       |
| 2        | 32          | 1,2        | 2,3              | 41                               | 3312                | 23             | No  | No            | No     | No       |
| 3        | 30          | 0,89       | 1,5              | 25                               | 602                 | 1              | No  | No            | No     | No       |

*Tabla 14. Descripción de las características de los casos de muerte fetal anteparto encontrados en nuestro estudio.*

Para los **feto muertos anteparto**, no se pudo calcular el OR ni la relación con niveles disminuidos de PAPP-A (niveles  $\leq p3$ ,  $\leq p5$  y  $\leq p10$ ) por colinealidad, ya que ninguna de las mujeres que tuvo una muerte fetal anteparto presentó una PAPP-A baja. Se encontró una relación estadísticamente significativa con niveles de  **$\beta$ -hCG  $\leq p3$**  (OR 18,43, IC 95% 1,63-207,5,  $p<0,018$ ) pero no con niveles  **$\beta$ -hCG  $\leq p5$**  (OR 9,73, IC 95% 0,87-108,6,  $p=0,064$ ) ni con niveles  **$\beta$ -hCG  $\leq p10$**  (OR 4,51, IC 95% 0,40-50,1,  $p=0,21$ ).

- **Preeclampsia**

No se encontró una relación estadísticamente significativa entre la **preeclampsia** y niveles disminuidos de PAPP-A. Para niveles de **PAPP-A  $\leq p3$**  (OR 1,71, IC 95% 0,4-7,31,  $p<0,46$ ), **PAPP-A  $\leq p5$**  (OR 0,97, IC 95% 0,23-4,1,  $p<0,97$ ), **PAPP-A  $\leq p10$**  (OR 0,7, IC 95% 0,21-2,32,  $p<0,57$ ). Sin embargo, si encontramos una relación significativa con niveles disminuidos de  $\beta$ -hcg. Se calculo el OR para cada punto de corte, siendo para niveles de  **$\beta$ -hCG  $\leq p3$**  (OR 4,21, IC 95% 1,42-12,42,  $p<0,009$ ), para niveles  **$\beta$ -hCG  $\leq p5$**  (OR 2,79, IC 95% 1,06-7,33,  $p=0,037$ ) y para niveles de  **$\beta$ -hCG  $\leq p10$**  (OR 2,24, IC 95% 1,01-4,95,  $p=0,045$ ).

- **Prematuridad**

En cuanto a la relación con la prematuridad, únicamente se encontró una relación estadísticamente significativa con **PAPP-A  $\leq p10$**  (OR 2,73, IC 95% 1,57-4,74,  $p<0,001$ ).

No se encontró ninguna relación estadísticamente significativa con **PAPP-A  $\leq$  p3** (OR 2,29, IC 95% 0,87-5,98, p=0,089), con **PAPP-A  $\leq$  p5** (OR 1,85, IC 95% 0,82-4,16, p=0,13), con  **$\beta$ -hCG  $\leq$  p3** (OR 2,49, IC 95% 0,95-6,52, p=0,063), con  **$\beta$ -hCG  $\leq$  p5** (OR 1,54, IC 95% 0,64-3,66, p=0,32) ni con  **$\beta$ -hCG  $\leq$  p10** (OR 1,56, IC 95% 0,82-2,95, p=0,17).(Tabla 15)

|  | Aborto tardío               | Muerte fetal anteparto       | Pre-eclampsia                | Prematuridad                |
|--|-----------------------------|------------------------------|------------------------------|-----------------------------|
| <b>PAPP-A <math>\leq</math> p 3</b>                  | OR <b>8,52</b><br>(p<0.008) | OR 1                         | OR 1,71<br>(p< 0,46)         | OR 2,29<br>(p=0,089)        |
| <b>PAPP-A <math>\leq</math> p 5</b>                  | OR <b>4,84</b><br>(p<0.048) | OR 1                         | OR 0,97<br>(p< 0,97 )        | OR 1,85<br>(p=0,13)         |
| <b>PAPP-A <math>\leq</math> p 10</b>                 | OR <b>3,94</b><br>(p<0.049) | OR 1                         | OR 0,7<br>(p<0,57)           | OR <b>2,73</b><br>(p<0,001) |
| <b><math>\beta</math>-hCG <math>\leq</math> p 3</b>  | OR 4,08<br>(p<0.18)         | OR <b>18,43</b><br>(p<0.018) | OR <b>4,21</b><br>(p<0,009)  | OR 2,49<br>(p=0,063)        |
| <b><math>\beta</math>-hCG <math>\leq</math> p 5</b>  | OR 2,15<br>(p<0.46)         | OR 9,73<br>(p=0,064)         | OR <b>2,79</b><br>(p=0,037 ) | OR 1,54<br>(p=0,32 )        |
| <b><math>\beta</math>-hCG <math>\leq</math> p 10</b> | OR 0,99<br>(p=0,99)         | OR 4,51<br>(p=021)           | OR <b>2,24</b><br>(p=0,045)  | OR 1,56<br>(p=0,17)         |

*Tabla 15. Relación entre niveles de PAPP-A y  $\beta$ -hCG y aborto tardío, muerte fetal anteparto, pre-eclampsia y prematuridad. Especificado OR y nivel de significación. Se marca en diferente color la relación con significación estadística.*

#### 4.5 Estimación del NNS (número necesario a cribar)

La aparición en la práctica clínica del cariotipo fetal en sangre materna, nos obliga a cuestionarnos cuál es el papel que los marcadores bioquímicos más allá del programa de cribado de aneuploidía. El último objetivo de este estudio es cuantificar la proporción de mujeres con riesgo para desarrollar alteraciones del crecimiento fetal que serían identificadas únicamente por la alteración de la PAPP-A y no por otros factores de riesgo materno (edad mayor de 40 años, hipertensión arterial crónica, diabetes pregestacional o gestacional). En nuestro estudio, encontramos un 9,8% de las pacientes con una PAPP-A  $\leq$  percentil 10 (147/1519). La mayoría de estas mujeres (90,6%, 136/147) no presentan factores de riesgo que las haga subsidiarias de un control más exhaustivo de crecimiento fetal. De estas mujeres, el 18,3% (25/136) desarrollaran bajo peso al nacer.

Se ha realizado una estimación del NNS (número necesario a cribar), definido como número de mujeres a cribar con PAPP-A baja para detectar un caso de bajo peso únicamente por este marcador. Para ello se tomó como referencia el estudio realizado por *Dukhovny et al.*<sup>163</sup> Se excluyeron previamente a las mujeres con factores de riesgo para bajo peso (edad mayor de 40 años, Hipertensión arterial crónica, diabetes pregestacional o gestacional), ya que estas mujeres ya son candidatas *per se* a controlar la evolución del crecimiento fetal. Para realizar este cálculo, en el grupo de mujeres sin factores de riesgo (n=1364), se compararon los casos de bajo peso al nacer en el grupo con PAPP-A  $\leq$  p10 (25/136) frente al grupo con PAPP-A  $>$ p10 (160/1.228).

Utilizando un nivel de PAPP-A  $\leq$  p10, el número necesario a cribar para detectar un caso de bajo peso en mujeres sin factores de riesgo para bajo peso o insuficiencia placentaria fue 19.

## **Discusión**

## 5. Discusión

Todo comenzó en 1985, cuando *Westergaard*<sup>105</sup> publicó un estudio en el que midió los niveles de PAPP-A en 51 pacientes con sangrado vaginal durante el primer trimestre y observó que los niveles de PAPP-A eran menores en aquellas gestaciones que finalizaron en aborto. A partir de aquí y hasta el momento actual, numerosos estudios han tratado y tratan de confirmar esta relación y justificar una aplicación clínica diferente de la medición de PAPP-A y  $\beta$ -hCG para el cribado de aneuploidias.

Para resumir la relación entre la PAPP-A y los defectos de crecimiento, se considera que niveles plasmáticos maternos normales o elevados de PAPP-A se relacionan con una mayor proteólisis y destrucción de las proteínas ligadoras de IGF (IGFBP-4, IGFBP-5 e IGFBP-2), aumentando el nivel de IGF libre y, por tanto, estimulando el crecimiento fetal. Sin embargo, niveles disminuidos de PAPP-A, se asocian a una menor actividad proteolítica sobre el IGFBP, disminuyendo el nivel de IGF libre y su actividad anabólica sobre los tejidos fetales.

El papel de la  $\beta$ -hCG es más controvertido. Una teoría propuesta es que, en aquellas gestaciones que van a desarrollar complicaciones, los niveles de  $\beta$ -hCG en el primer trimestre están disminuidos por la placentación anómala y aumentan durante el segundo trimestre por una mayor producción secundaria a la hiperplasia compensatoria de las células trofoblásticas tratando de compensar la hipoperfusión e hipoxia placentaria existente.

En primer lugar, es preciso definir PAPP-A o  $\beta$ -hCG baja. Para ello, se calcularon los percentiles 3, 5 y 10 para nuestra propia población. Únicamente tres estudios calcularon el percentil 3, obteniendo resultados similares al nuestro, 0,34 MoM y 0,33 MoM respectivamente.<sup>125,128,165</sup>

El resto de los estudios han calculado el percentil 1, 5 o 10. Sin embargo, entre los artículos revisados en la literatura existe un punto de encuentro para definir PAPP-A baja (PAPP-A <0.4 MoM). En 2013, el *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists* publicó la guía clínica para el manejo del retraso de crecimiento intrauterino, estableciendo la recomendación de que, en mujeres con una PAPP-A <0,415 MoM, se realizará una ecografía extra de control de crecimiento.<sup>166</sup>

En la mayoría de los estudios publicados, este punto de corte corresponde al percentil 5.<sup>112,113,116,117,136,137,167</sup> En nuestro estudio, el percentil 5 corresponde a 0,36 MoM y el percentil 10 corresponde a 0,45 MoM.

### 5.1 Relación entre PAPP-A y $\beta$ -hCG y defectos crecimiento fetal. Utilidad clínica.

Coincidiendo con la literatura previa, hemos encontrado que niveles bajos de PAPP-A durante el primer trimestre incrementan el riesgo de desarrollar bajo peso al nacer. Este riesgo es inversamente proporcional al nivel de PAPP-A y mayor para bajo peso extremo.

La PAPP-A  $\leq$  percentil 3 (0,31 MoM), presenta un OR 4,9 (1,9-10,65) para bajo peso extremo y comparada con niveles de PAPP-A  $\leq$  percentil 5 (0,36 MoM) y  $\leq$  percentil 10 (0,45 MoM), es el modelo que presenta una mayor bondad de ajuste (AIC 621,71) para la predicción de bajo peso extremo.

En los casos de bajo peso (peso al nacer  $<$ percentil 10), también existe una relación estadísticamente significativa con niveles bajos de PAPP-A, pero el riesgo es menor. Comparando los tres puntos de corte, niveles de PAPP-A  $\leq$  percentil 5 es el modelo que presenta una mayor bondad de ajuste para la predicción de bajo peso (AIC 1194,66).

Sin embargo, pese a existir una fuerte asociación entre bajos niveles de PAPP-A y bajo peso al nacer, como prueba de cribado universal no ha demostrado ser de utilidad debido a su baja sensibilidad y VPP. (Tabla 16, Tabla 17). Nuestros resultados son semejantes a los encontrados en la literatura.

Las pacientes con niveles de PAPP-A extremadamente bajos ( $\leq$  percentil 3) presentan un mejor VPP (28,6%) para la detección de bajo peso que pacientes con un punto de corte más elevado. Quizás un punto de corte más elevado detecta más casos de bajo peso pero disminuye el VPP, incrementando el número de mujeres con fetos con normodesarrollo que precisan un nuevo control ecográfico. Esta estrategia no parece costo-efectiva. En el artículo publicado por *Krantz et al.*<sup>113</sup>, proponen realizar únicamente un control ecográfico en semana 28 a pacientes con PAPP-A extremadamente baja ( $\leq$  percentil 1= 0,29 MoM), ya que presentaba un VPP aceptable de un 24,1%. Este resultado es semejante al obtenido por nuestro estudio utilizando como punto de corte valores PAPP-A  $\leq$  p3.

En cuanto a la detección de bajo peso extremo, los niveles de PAPP-A  $\leq$  p3 presentan una fuerte asociación con bajo peso extremo (OR 4,59, IC 95% 1,9-10,65) pero también presentan una sensibilidad y un VPP muy bajo, no siendo adecuado como prueba de cribado. El VPP en este caso es menor que en la detección de bajo peso (peso al nacer  $\leq$  percentil 10) porque su frecuencia es menor.

De esta manera, si una paciente presenta un nivel de PAPP-A  $\leq p3$  en primer trimestre, presenta 1 probabilidad entre 3,5 (100/VPP=28,6%) de tener un RN con bajo peso al nacer y 1 probabilidad entre 5,3 (100/VPP= 19%) de tener un RN con bajo peso extremo (expresión de la probabilidad de bajo peso basada en la realizada por *Morris et al.*)<sup>129</sup>

Para los tres puntos de corte de PAPP-A baja propuestos, tanto para el bajo peso como para el bajo peso extremo, no hemos obtenido un área bajo la curva ROC aceptable.

| Referencia                              | Tipo estudio                  | "n"     | PAPP-A baja  | OR  | LHR+                 | LHR-                 | Sensibilidad               | Especificidad                  | VPP                            | VPN                              | AUC                    |
|---|-------------------------------|---------|--|---|----------------------|----------------------|----------------------------|--------------------------------|--------------------------------|----------------------------------|------------------------|
| <i>Morris</i> <sup>129</sup> (2017)     | Revisión sistemática          | 175.240 | <p 5<br><p1  | 2,08 (1,89-2,29)<br>3,4 (2,70-4,26)                           | 1,96<br>3,39         | 0,93<br>0,98         | 16%<br>3%                  | 91%<br>99%                     |                                |                                  |                        |
| <i>Kaijoma</i> <sup>165</sup> (2017)    | Cohortes Retrospectivo        | 1.922   | 0.3 MoM  | 4,9 (3,2-7,5)   |                      |                      |                            |                                |                                |                                  |                        |
| <i>Gupta</i> <sup>121</sup> (2015)      | Cohortes prospectivo          | 1.640   | 0.4 MoM  | 7,8 (2,4-24,7)<br>P <0,001                                    |                      |                      |                            |                                |                                |                                  |                        |
| <i>Roman</i> <sup>128</sup> (2014)      | Cohortes retrospectivo        | 36.929  | <p3 (0.33 MoM)   | 13 (6,6-25,5)   |                      |                      |                            |                                |                                |                                  |                        |
| <i>Saruham</i> <sup>122</sup> (2012)    | Casos controles Retrospectivo | 318     | <p10 (0,45 MoM)  | 2,23  |                      |                      |                            |                                |                                |                                  | 0,60                   |
| <i>Carbone</i> <sup>123</sup> (2012)    | Cohortes retrospectivo        | 3.269   | <p5  | 3,29 (1,94-5,58)  | 2,86                 | 0,92                 | 12,2%                      | 95,7%                          | 14,3%                          | 94,9%                            | 0,54                   |
| <i>Conserva</i> <sup>167</sup> (2010)   | Casos control Retrospectivo   | 1.687   | <p5 (0,40 MoM)   | 1,3 (0,9-1,9)<br>p=0,10                                       |                      |                      |                            |                                |                                |                                  |                        |
| <i>Goetzinger</i> <sup>137</sup> (2009) | Cohortes retrospectivo        | 2.153   | <p5 (0,46 MoM)<br><p10 (0,59 MoM)                                      | 2,6 (1,6-4,5)<br>1,8 (1,2-2,7)                                |                      |                      |                            |                                |                                |                                  |                        |
| <i>Montanari</i> <sup>169</sup> (2009)  | Cohortes prospectivo          | 2.134   | <p10 (0,47 MoM)  | 2,1(1,4-3,03)   |                      |                      |                            |                                |                                |                                  |                        |
| <i>Leung</i> <sup>117</sup> (2008)      | Observacional prospectivo     | 2.760   | <p5 (0.43 MoM)   |   |                      |                      | 8,7%                       |                                | 15,7%                          |                                  | 0,6                    |
| <i>Spencer</i> <sup>116</sup> (2008)    | Retrospectivo                 | 49.081  | <p5 (0,415 MoM)  | 2,7   |                      |                      |                            |                                |                                |                                  |                        |
| <i>Pilalis</i> <sup>136</sup> (2007)    | Cohortes prospectivo          | 878     | <p5 (0,41 MoM)<br><p10(0,52 MoM)                                       | 2 (a)reciproco  |                      |                      | 13,8%<br>22,3%             |                                | 28,9%<br>23,9%                 |                                  |                        |
| <i>Kavak</i> <sup>168</sup> (2006)      | Cohortes prospectivo          | 490     | <p5 (0,4 MoM)  |   |                      |                      | 11,4%                      | 95,4%                          | 16,7%                          | 93,1%                            | 0,61                   |
| <i>Krantz</i> <sup>113</sup> (2004)     | Cohortes prospectivo          | 8.012   | <p1 (0,29 MoM)<br><p5 (0,45 MoM)<br>>p95 (2,07 MoM)<br>>p99 (3,92 MoM) | 5,4 (2,8-10,3)<br>2,7 (1,9-3,9)<br>1 (0,6-1,6)<br>1 (0,4-2,8) |                      |                      | 3,3%<br>9,7%<br>4,6%<br>1% | 99,3%<br>96,1%<br>95,3%<br>99% | 24,1%<br>14,1%<br>6,1%<br>6,3% | 93,9%<br>94,1%<br>93,7%<br>93,7% |                        |
| <i>Dugoff</i> <sup>112</sup> (2004)     | Cohortes prospectivo          | 33.395  | <p1 (0,28 MoM)<br><p5 (0,42 MoM)<br><p10 (0,52 MoM)                    | 3,53 (2,7-4,55)<br>2,47 (2,16-2,81)<br>2,15 (1,94-2,38)       |                      |                      | 2,94%<br>10,45%<br>17,7%   |                                | 26,27%<br>18,7%<br>8,04%       | 90,98%<br>91,3%<br>96,46%        |                        |
| Nuestro estudio                         | Cohortes retrospectivo        | 1.519   | <p 3 (0,31 MoM)<br><p5 (0,36 MoM)<br><p10 (0,45 MoM)                   | 2,57 (1,26-5,21)<br>2,48 (1,42-4,33)<br>1,76 (1,13-2,74)      | 2,45<br>2,16<br>1,57 | 0,96<br>0,95<br>0,94 | 5,7%<br>9%<br>14,2%        | 97,7%<br>95,8%<br>91%          | 28,6%<br>26%<br>20,4%          | 86,4%<br>86,6%<br>86,7%          | 0,51<br>0,524<br>0,526 |

**Tabla 16. Tabla comparativa entre los resultados obtenidos en la literatura respecto a PAPP-A baja y bajo peso al nacer (<percentil 10) y los resultados obtenidos en nuestro estudio. "n": tamaño muestral. OR: Odds Ratio. LHR+: Likelihood ratio positivo. LHR-: Likelihood ratio negativo. VPP: Valor predictivo positivo. VPN: Valor predictivo negativo. AUC: Área bajo la curva.**



| Referencia                       | Tipo estudio           | "n"     | PAPP-A baja  | OR   | LHR+                 | LHR-                 | Sensibilidad              | Especificidad           | VPP                    | VPN                       | AUC   |
|----------------------------------|------------------------|---------|--|--|----------------------|----------------------|---------------------------|-------------------------|------------------------|---------------------------|-------|
| Morris <sup>129</sup> (2017)     | Revisión sistemática   | 175.240 | <p 5<br><p1  | 2,83 (2,5-3,18)<br>4,66 (3,61-6,01)                      | 2,65<br>4,52         | 0,85<br>0,97         | 22%<br>4%                 | 92%<br>99%              |                        |                           |       |
| Kajjoma <sup>165</sup> (2017)    | Cohortes Retrospectivo | 1922    | 0.3 MoM  | 4,9 (3,2-7,5)  |                      |                      |                           |                         |                        |                           |       |
| Moety <sup>172</sup> (2015)      | Cohortes prospectivo   | 94      | 0.48 MoM   |  |                      |                      | 60%                       | 22%                     |                        |                           |       |
| D'Antonio <sup>125</sup> (2013)  | Cohortes retrospectivo | 12355   | <p 1 (0,25 MoM)<br><p3 (0,34 MoM)<br><p5 (0,39 MoM)  | 5,29 (3,2-8,7)<br>4,04 (3-5,5)<br>3,39 (2,6-4,4)         | 5<br>3,8<br>3,1      | 1<br>0,9<br>0,9      | 3,6<br>9,2<br>12,8        | 99,3<br>97,6<br>95,8    | 19,6<br>15,7<br>13     | 95,5<br>95,7<br>95,8      | 0,615 |
| Carbone <sup>123</sup> (2012)    | Cohortes retrospectivo | 3269    | <p5  |  | 2,64                 | 0,91                 | 13,3%                     | 95%                     | 99%                    | 94,9%                     | 0,54  |
| Kirkegaard <sup>120</sup> (2011) | Cohortes retrospectivo | 9450    | <0,3 MoM<br><0,4 MoM<br><0,5 MoM                     | 3,02(1,82-4,99)<br>2,51 (1,8-3,52)<br>1,75(1,33-2,3)     |                      |                      |                           |                         |                        |                           |       |
| Spencer <sup>116</sup> (2008)    | Retrospectivo          | 49.081  | <p5 (0,415 MoM)                                      | 3,21   |                      |                      |                           |                         |                        |                           |       |
| Pilalis <sup>136</sup> (2007)    | Cohortes prospectivo   | 878     | <p5 (0,41 MoM)<br><p10(0,52 MoM)                     | 2,32   |                      |                      | 17%<br>34,3%              |                         | 13,3%<br>13,6%         |                           |       |
| Dugoff <sup>112</sup> (2004)     | Cohortes prospectivo   | 33.395  | <p1 (0,28 MoM)<br><p5 (0,42 MoM)<br><p10 (0,52 MoM)  | 4,64 (3,42-6,3)<br>2,81 (2,35-3,35)<br>2,43 (2,1-2,8)    |                      |                      | 4,08%<br>12,23%<br>20,23% |                         | 15,8%<br>9,5%<br>8,04% | 96,13%<br>96,31%<br>96,4% |       |
| Smith <sup>111</sup> (2002)      | Cohortes prospectivo   | 8839    | <p5  | 2,9 (2-4,1)  |                      |                      |                           |                         |                        |                           |       |
| Yaron <sup>110</sup> (2002)      | Cohortes prospectivo   | 1622    | <0,25MoM<br><0,5 MoM                                 | 3,12 (1,17-8,29)<br>3,3 (1,87-5,80)                      |                      |                      |                           |                         |                        |                           |       |
| Nuestro estudio (peso $\leq$ p3) | Cohortes retrospectivo | 1.519   | <p 3 (0,31 MoM)<br><p5 (0,36 MoM)<br><p10 (0,45 MoM) | 4,59 (1,9-10,65)<br>3,39 (1,63-7,06)<br>2,49 (1,37-4,52) | 4,03<br>2,72<br>2,09 | 0,93<br>0,92<br>0,89 | 9,6%<br>12%<br>19,3%      | 97,6%<br>95,6%<br>90,8% | 19%<br>13,7%<br>10,9%  | 94,9%<br>94,9%<br>95,1%   |       |

Tabla 17. Tabla comparativa con los resultados obtenidos en la literatura respecto a **PAPP-A baja y bajo peso al nacer (<percentil 5)** y los resultados obtenidos en nuestro estudio para **bajo peso extremo (<percentil 3)**. "n": tamaño muestral. OR: Odds Ratio. LHR+: Likelihood ratio positivo. LHR-: Likelihood ratio negativo. VPP: Valor predictivo positivo. VPN: Valor predictivo negativo. AUC: Área bajo la curva.

En el análisis de regresión logística, se identificaron como factores de riesgo independientes para bajo peso extremo y para bajo peso al nacer, niveles bajos de PAPP-A ( $\leq$  percentil 3, 5 y 10), la primiparidad, HTA, preeclampsia y prematuridad. El hábito tabáquico y la diabetes gestacional no demostraron tal relación. Aunque la prematuridad ha demostrado ser un factor de riesgo independiente para bajo peso al nacer, es importante matizar que no hemos diferenciado entre prematuridad tras inicio de parto espontáneo y prematuridad iatrogénica, en la que el bajo peso puede ser debido a la patología que precipita la finalización de la gestación. Además, debemos de añadir las limitaciones asociadas al uso de tablas poblacionales en prematuros. Estas tablas utilizan pesos neonatales que generalmente en fetos prematuros son bajos debido a la patología que ha originado su prematuridad y que no representa el potencial real de crecimiento.

En cuanto a la relación de bajo peso al nacer con los niveles de  $\beta$ -hCG, en nuestro estudio tanto el bajo peso como el bajo extremo se asociaron de forma estadísticamente significativa a bajos niveles de  $\beta$ -hCG. En la literatura, la relación de la  $\beta$ -hCG con el bajo peso no es tan consistente como la de la PAPP-A. Hay estudios,<sup>111,113,116,168</sup> incluso con muestras poblacionales relevantes (*Dugoff et al*)<sup>112</sup>, que no han encontrado tal relación. Sin embargo, la mayoría de los estudios si asocian niveles bajos de  $\beta$ -hCG en el primer trimestre con mayor riesgo de bajo peso al nacer<sup>113,120,169</sup>. Nuestros resultados son semejantes a estos últimos tanto en la detección del bajo peso como en el bajo peso extremo. Para el cribado de gestaciones en riesgo para bajo peso al nacer, este marcador presenta una sensibilidad y VPP muy bajos, así como un AUC poco representativa (0,5). (Tabla 18 y Tabla 19).

| Referencia                      | Tipo estudio           | "n"    | B-hCG           | OR               | LHR+ | LHR- | Sensibilidad | Especificidad | VPP   | VPN   | AUC  |
|---------------------------------|------------------------|--------|-----------------|------------------|------|------|--------------|---------------|-------|-------|------|
| Goetzing <sup>137</sup> (2009)  | Cohortes retrospectivo | 2153   | >p90 (1,97)     | 1,5 (1-2,3)      |      |      |              |               |       |       |      |
| Montanari <sup>169</sup> (2009) | Cohortes prospectivo   | 2134   | <p10 (0,47)     | 1,87 (1,19-2,9)  |      |      |              |               |       |       |      |
| Spencer <sup>116</sup> (2008)   | Retrospectivo          | 49.081 | <p5 (0,415 MoM) | 1,60<br>p=0,66   |      |      |              |               |       |       |      |
| Krantz <sup>113</sup> (2004)    | Cohortes prospectivo   | 8.012  | <p1 (0,21)      | 2,7 (1,3-5,9)    |      |      | 2%           | 99,2%         | 14,3% | 93,8% |      |
|                                 |                        |        | <p5 (0,38)      | 1,3 (0,8-2)      |      |      | 5,1%         | 95,8%         | 7,4%  | 93,8% |      |
|                                 |                        |        | >p95 (2,30)     | 1,1 (0,7-1,7)    |      |      | 5,1%         | 94,9%         | 6,2%  | 93,7% |      |
|                                 |                        |        | >p99 (3,06)     | 1,1 (0,4-3)      |      |      | 1%           | 99%           | 6,4%  | 93,7% |      |
| Nuestro estudio (2017)          | Cohortes retrospectivo | 1.519  | <p 3 (0,32 MoM) | 2,73 (1,38-5,39) | 3,03 | 0,95 | 7,2%         | 97,6%         | 15%   | 94,7% | 0,52 |
|                                 |                        |        | <p5 (0,36 MoM)  | 2,41 (1,42-4,09) | 2,99 | 0,9  | 13,3%        | 95,5%         | 14,9% | 95%   | 0,53 |
|                                 |                        |        | <p10 (0,45 MoM) | 2,5 (1,68-3,79)  | 2,47 | 0,85 | 22,9%        | 90,7%         | 12,6% | 95,3% | 0,55 |

*Tabla 18. Tabla comparativa entre los resultados obtenidos en la literatura respecto a  $\beta$ -hCG baja y bajo peso al nacer (<percentil 10). "n": tamaño muestral. OR: Odds Ratio. LHR+: Likelihood ratio positivo. LHR-: Likelihood ratio negativo. VPP: Valor predictivo positivo. VPN: Valor predictivo negativo. AUC: Área bajo la curva.*

| Referencia                       | Tipo estudio           | "n"   | B-hCG  | OR   | LHR+                 | LHR-                | Sensibilidad           | Especificidad           | VPP                   | VPN                   | AUC                  |
|----------------------------------|------------------------|-------|--|--|----------------------|---------------------|------------------------|-------------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------|
| Kirkegaard <sup>120</sup> (2011) | Cohortes retrospectivo | 9450  | <0,3 MoM<br><0,4 MoM<br><0,5 MoM                     | 3,08 (1,55-6,12)<br>1,91 (1,21-3,01)<br>1,81 (1,31-2,49) |                      |                     |                        |                         |                       |                       |                      |
| Smith <sup>111</sup> (2002)      | Cohortes prospectivo   | 8839  | <p5  | 1,3 (0,9-2)<br>P=0,15                                    |                      |                     |                        |                         |                       |                       |                      |
| Nuestro estudio                  | Cohortes retrospectivo | 1.519 | <p 3 (0,32 MoM)<br><p5 (0,36 MoM)<br><p10 (0,45 MoM) | 3,18 (1,33-7,63)<br>3,3 (1,69-6,46)<br>2,9 (1,7-4,97)    | 2,63<br>2,99<br>2,47 | 0,96<br>0,9<br>0,85 | 5,7%<br>13,3%<br>22,9% | 97,8%<br>95,5%<br>90,7% | 15%<br>14,9%<br>12,6% | 94,7%<br>95%<br>95,3% | 0,52<br>0,54<br>0,56 |

Tabla 19. Tabla comparativa entre los resultados obtenidos en la literatura respecto a  $\beta$ -hCG baja y bajo peso al nacer (<percentil 5) comparado con nuestros resultados para bajo peso extremo (<percentil 3). "n": tamaño muestral. OR: Odds Ratio. LHR+: Likelihood ratio positivo. LHR-: Likelihood ratio negativo. VPP: Valor

Goetzinger *et al* propusieron y demostraron en su estudio justo lo contrario, que niveles de  $\beta$ -hCG elevados en el primer trimestre se asocian con bajo peso.<sup>137</sup> En nuestro no hemos encontrado tal relación.

Se ha teorizado que dado los niveles de PAPP-A en un momento determinado del primer trimestre, pueden determinar el peso fetal al final de la gestación. De esta manera, demostrada la relación con bajos niveles de PAPP-A y bajo peso al nacer, se ha propuesto que en el otro extremo, altos niveles de PAPP-A se asocian con mayor riesgo de macrosomía. Peterson *et al*<sup>118</sup> observaron que un nivel de PAPP-A >p 90 incrementa el riesgo de macrosomía (OR 2,9, IC95% 1,02-8,17. Estudios posteriores<sup>157,158,159</sup> confirmaron esta relación directamente proporcional entre niveles PAPP-A y peso fetal, encontrando niveles elevados en fetos con macrosomía. Otros estudios no han observado tal relación.<sup>149</sup> En nuestro estudio, no hemos sido capaces de demostrar esta asociación.

Poon *et al*<sup>159</sup>, también observaron una relación directamente proporcional entre niveles de  $\beta$ -hCG y peso fetal. Sin embargo, en nuestro estudio, en el análisis univariante, tampoco hemos encontrado una relación estadísticamente significativa entre niveles  $\geq$  percentil 90 y 95 de  $\beta$ -hCG y macrosomía fetal (peso fetal  $\geq$  percentil 95).

## 5.2 Relación entre bajos niveles de PAPP-A y tipo de retraso de crecimiento intrauterino

Para establecer la relación entre niveles de PAPP-A y tipo de retraso de crecimiento, es necesario que exista un diagnóstico prenatal ya que, fuera del bajo peso extremo, en los pesos fetales entre percentil 3 y percentil 10, el criterio que diferencia un CIR de un PEG es el estudio Doppler. Así mismo, para diferenciar un CIR precoz de un CIR tardío, a parte del momento de debut y diagnóstico, es preciso conocer sus características y diferencias en el estudio hemodinámico.

En nuestro estudio, únicamente fueron correctamente diagnosticados prenatalmente el 28,9% de los casos (n=62). En el 71,1% el diagnóstico fue realizado postparto. Estos resultados son semejantes a los expuestos por *Figueras et al* en 2007, en los que únicamente el 38,3% de los fetos con bajo peso al nacer habían sido identificados prenatalmente.<sup>8</sup> Está descrito que aproximadamente el 75 % de los fetos no presentan diagnóstico prenatal.<sup>50</sup> Esta cifra empeora en gestaciones de bajo riesgo, siendo correctamente diagnosticados únicamente un 15%.<sup>51</sup>

El uso de tablas poblacionales para calcular el percentil de peso no parecen efectivas para diferenciar el verdadero retraso de crecimiento frente al bajo peso constitucional. El uso de tablas customizadas en función de las características de la paciente parece detectar mejor a los fetos con verdadero retraso de crecimiento, identificando a los que realmente tienen mayor riesgo de mortalidad perinatal y disminuyendo el número de falsos positivos.<sup>8, 31,170</sup>

Dado que en el momento del estudio únicamente se utilizaba la PAPP-A para el cálculo de riesgo en el cribado de aneuploidias, no se objetivó en el grupo de pacientes con PAPP-A baja un incremento en el diagnóstico prenatal de bajo peso.

En cuanto a la relación entre el nivel de PAPP-A y los diferentes subtipos de CIR catalogados en función del diagnóstico prenatal, el único subgrupo que demostró una relación estadísticamente significativa entre PAPP-A baja y CIR precoz fue el subgrupo de PAPP-A  $\leq$  p10, probablemente por el mayor número de casos. El de hecho de que sea más frecuente el diagnóstico de CIR precoz en los casos con PAPP-A baja, concuerda con su estrecha relación con el funcionamiento placentario. De tal manera que podemos concluir que, bajos niveles de PAPP-A se asocian sobre todo con aquellos casos de bajo peso derivados de una grave insuficiencia placentaria, como el CIR precoz. En el estudio realizado por *Jackson et al*<sup>115</sup> se observó que la placenta de los recién nacidos con bajo peso presentaba un espacio intervilloso menos voluminoso, con menor parénquima y menos vellosidades coriales, sobre todo en aquellos que debutan de forma precoz.

Dado que el CIR precoz tiene un momento de debut concreto, se puede establecer que en el caso de querer establecer un control de crecimiento extra en nuestro medio en pacientes con PAPP-A baja en el primer trimestre, el momento óptimo sería entre la semana 28 y 30 de gestación.

### 5.3 Relación entre bajos niveles de PAPP-A y $\beta$ -hCG y malos resultados obstétricos.

En nuestro estudio, hemos encontrado una relación estadísticamente significativa entre aborto tardío y bajos niveles de PAPP-A. El hallazgo en primer trimestre de una PAPP-A  $\leq$  percentil 3 incrementa el riesgo de aborto tardío (OR 8,52, IC95% 1,75-41,33). Este riesgo es inversamente proporcional al nivel de PAPP-A. Nuestros resultados son semejantes a los encontrados en la literatura. (Tabla 20)

| Referencia                    | Tipo estudio           | "n"     | PAPP-A baja   | OR   | LHR+         | LHR-         | Sensibilidad              | Especificidad | VPP                     | VPN                        |
|-------------------------------|------------------------|---------|---|--|--------------|--------------|---------------------------|---------------|-------------------------|----------------------------|
| Morris <sup>129</sup> (2017)  | Revisión sistemática   | 175.240 | <p 5<br><p1   | 2,50 (1,81-3,47)<br>5,48 (3,28-9,17)                             | 2,25<br>5,24 | 0,94<br>0,96 | 12%<br>5%                 | 95%<br>99%    |                         |                            |
| Kajjoma <sup>165</sup> (2017) | Cohortes Retrospectivo | 1922    | 0.3 MoM   | 7.7 ( 2.7-22)  |              |              |                           |               |                         |                            |
| Spencer <sup>116</sup> (2004) | Cohortes Retrospectivo | 54.722  | <p5 (0,415 MoM)   | 3,25   |              |              |                           |               |                         |                            |
| Dugoff <sup>112</sup> (2004)  | Cohortes prospectivo   | 33.395  | <p1 (0,28)<br><p5 (0,42)<br><p10 (0,52)                                 | 5,22 (3,09-8,8)<br>2,5 (1,76-3,56)<br>1,95 (1,44-2,62)           |              |              | 5,44%<br>12,93%<br>19,05% |               | 4,48%<br>2,19%<br>1,66% | 99,16%<br>99,19%<br>99,21% |
| Goetzl <sup>143</sup> (2004)  | Cohortes retrospectivo | 7932    | <p1 (0,29 MoM)<br><p5 (0,45 MoM)<br>>p95 (2,07 MoM)<br>>p99 (>3,92 MoM) | 5,4 (1,3-23)<br>2,8 (1,1-7,3)<br>0,9 (0,2-3,6)<br>2,2 (0,3-16,6) |              |              |                           |               |                         |                            |
| Yaron <sup>110</sup> (2002)   | Cohortes prospectivo   | 1622    | <0,25MoM<br><0,5 MoM  | 8,76 (3,77-20,38)<br>3,78 (1,85-7,75)                            |              |              |                           |               |                         |                            |
| Nuestro estudio               | Cohortes retrospectivo | 1.519   | <p 3 (0,31 MoM)<br><p5 (0,36 MoM)<br><p10 (0,45 MoM)                    | 8,52 (1,75-41,33)<br>4,84 (1,01-23,23)<br>3,94 (1-15,40)         |              |              |                           |               |                         |                            |

Tabla 20. Tabla comparativa entre los resultados obtenidos en la literatura respecto a **PAPP-A baja** y **aborto tardío** comparado con nuestros resultados. "n": tamaño muestral. OR: Odds Ratio. LHR+:Likelihood ratio positivo. LHR-: Likelihood ratio negativo. VPP: Valor predictivo positivo. VPN: Valor predictivo negativo.

A diferencia de otros estudios<sup>112,143</sup> no hemos encontrado una relación estadísticamente significativa entre bajos niveles de  $\beta$ -hCG y aborto tardío, para ninguno de los tres puntos de corte propuestos.

En la muerte fetal anteparto, no se pudo estudiar la relación con bajos niveles de PAPP-A por colinealidad, ya que ninguno de los 3 casos de nuestra muestra presentaron una PAPP-A baja. En la literatura, si está descrita esta relación. (Tabla 21) El escaso número de casos es probablemente el responsable.

| Referencia                       | Tipo estudio           | "n"     | PAPP-A baja   | OR  | Sensibilidad | Especificidad | LHR+         | LHR-         | AUC   |
|----------------------------------|------------------------|---------|---|---|--------------|---------------|--------------|--------------|-------|
| Morris <sup>129</sup> (2017)     | Revisión sistemática   | 175.240 | <p 5<br><p1   | 2,40 (1,45-3,99)<br>3,04 (0,96-9,63)                                      | 18%<br>3%    | 88%<br>99%    | 1,58<br>2,97 | 0,92<br>0,98 |       |
| Kaijoma <sup>165</sup> (2017)    | Cohortes Retrospectivo | 1922    | 0.3 MoM   | 7.7 (2.7-22)  |              |               |              |              |       |
| Mastradima <sup>147</sup> (2016) | Cohortes prospectivo   | 76.897  | <p5 (0,42 MoM)  |   |              |               |              |              | 0,732 |
| Spencer <sup>116</sup> (2004)    | Cohortes Retrospectivo | 54.722  | <p5 (0,415 MoM)   | 1,94 (1,2-5,3)  |              |               |              |              |       |
| Dugoff <sup>112</sup> (2004)     | Cohortes prospectivo   | 33.395  | <p1 (0,28 MoM)<br><p5 (0,42 MoM)<br><p10 (0,52 MoM)                     | 3 (0,95-9,53) p=0,05<br>2,15(1,11-4,15) p=0,02<br>1,67 (0,96-2,90) p=0,07 |              |               |              |              |       |
| Goetzl <sup>143</sup> (2004)     | Cohortes retrospectivo | 7932    | <p1 (0,29 MoM)<br><p5 (0,45 MoM)<br>>p95 (2,07 MoM)<br>>p99 (>3,92 MoM) | 3,4 (0,5-25,1)<br>0,6 (0,1-4,7)<br>0<br>0                                 |              |               |              |              |       |
| Smith <sup>111</sup> (2002)      | Cohortes prospectivo   | 8839    | <p5   | 3,6 (1,2-11)  |              |               |              |              |       |
| Nuestro estudio                  | Cohortes retrospectivo | 1.519   | <p 3 (0,31 MoM)<br><p5 (0,36 MoM)<br><p10 (0,45 MoM)                    | 1<br>1<br>1   |              |               |              |              |       |

*Tabla 21. Tabla comparativa entre los resultados obtenidos en la literatura respecto a PAPP-A baja y muerte fetal anteparto comparado con nuestros resultados. "n": tamaño muestral. OR: Odds Ratio. "p": nivel de significación estadística. LHR+: Likelihood ratio positivo. LHR-: Likelihood ratio negativo. VPP: Valor*

Sin embargo, si encontramos una fuerte asociación entre la muerte fetal anteparto y niveles muy bajos de  $\beta$ -hCG ( $\leq$  percentil 3), con una OR 18,43 IC 95% (1,63-207,9). Es intervalo de confianza es tan amplio por el escaso número de casos. No demostramos esta asociación con niveles de  $\beta$ -hCG  $\leq$  percentil 5 y percentil 10.

En cuanto a la preeclampsia, a diferencia de otros estudios (Tabla 22), no encontramos una relación entre PAPP-A baja y mayor riesgo de preeclampsia. Otros estudios<sup>136,171</sup> tampoco han sido capaces de demostrar tal relación, concluyendo que quizás, debido a la baja incidencia de preeclampsia, esta relación solo es posible demostrarla con un tamaño muestral grande. *Pilalis et al* sugirieron que la capacidad del estudio Doppler de las arterias uterinas en el 1º trimestre para la predicción de la preeclampsia y de la PAPP-A baja para la predicción del bajo peso, reflejan los diferentes mecanismos fisiopatológicos responsables de ambas patologías. El hallazgo de un aumento del IP de las arterias uterinas en el primer trimestre refleja la inadecuada invasión trofoblástica de las arterias espirales y la PAPP-A baja en el primer trimestre, la incapacidad de la placenta para soportar todo el potencial de crecimiento fetal.



| Referencia                               | Tipo estudio                  | "n"     | PAPP-A baja  | OR   | LHR+              | LHR-        | Sensibilidad             | Especificidad         | VPP                     | VPN                       | AUC   |
|--|-------------------------------|---------|--|--|-------------------|-------------|--------------------------|-----------------------|-------------------------|---------------------------|-------|
| Kajjamaa <sup>165</sup> (2017)           | Cohortes Retrospectivo        | 1922    | 0.3 MoM  | 10,9 (4,3-27,6)  |                   |             |                          |                       |                         |                           |       |
| Gupta <sup>121</sup> 2015                | Cohortes prospectivo          | 1.640   | 0.4 MoM  | 2,2 (0,9-5,7)<br>P =0,075                                |                   |             |                          |                       |                         |                           |       |
| Jelliffe-Pawlowski <sup>132</sup> (2014) | Cohortes retrospectivo        | 128.620 | <p10 (nulíparas)<br><p5 (multiparas)                 | 4,9 (3,2-7,5)<br>3,5 (2-6)                               |                   |             |                          |                       |                         |                           |       |
| D'Antonio <sup>125</sup> (2013)          | Cohortes retrospectivo        | 12.355  | <p 1(0,25 MoM)<br><p3 (0,34 MoM)<br><p5 (0,39 MoM)   | 2,4 (1,1-5,2)<br>2,2 (1,3-3,6)<br>1,76 (1,1-2,7)         | 2,7<br>2,1<br>1,7 | 1<br>1<br>1 | 2,7%<br>6,1%<br>8,1%     | 99%<br>96,1%<br>95,2% | 6,2<br>4,9<br>4         | 97,6<br>97,7<br>97,7      | 0,685 |
| Saruham <sup>122</sup> (2012)            | Casos controles Retrospectivo | 318     | <p10 (0,45 MoM)                                      | 2,23   |                   |             |                          |                       |                         |                           | 0,58  |
| Conserva <sup>167</sup> (2010)           | Casos control Retrospectivo   | 1.687   | <p5 (0,40 MoM)                                       | 1,5(0,9-2,4)<br>p=0,14                                   |                   |             |                          |                       |                         |                           |       |
| Dugoff <sup>112</sup> (2004)             | Cohortes prospectivo          | 33.395  | <p1 (0,28 MoM)<br><p5 (0,42 MoM)<br><p10 (0,52 MoM)  | 1,79 (1,04-3,10)<br>1,54 (1,16-2,03)<br>1,34 (1,07-1,67) |                   |             | 1,96%<br>7,85%<br>12,96% |                       | 4,23%<br>3,46%<br>2,95% | 97,72%<br>97,77%<br>97,7% |       |
| Smith <sup>111</sup> (2002)              | Cohortes prospectivo          | 8.839   | <p5  | 2,3(1,6-3,3)   |                   |             |                          |                       |                         |                           |       |
| Yaron <sup>110</sup> (2002)              | Cohortes prospectivo          | 1.622   | <0,25MoM<br><0,5 MoM                                 | 6,09 (2,2-16,90)<br>1,70 8(0,69-4,2)                     |                   |             |                          |                       |                         |                           |       |
| Nuestro estudio                          | Cohortes retrospectivo        | 1.519   | <p 3 (0,31 MoM)<br><p5 (0,36 MoM)<br><p10 (0,45 MoM) | 1,71 (0,4-7,31)<br>0,97 (0,23-4,1)<br>0,7 (0,21-2,32)    |                   |             |                          |                       |                         |                           |       |

Tabla 22. Tabla comparativa entre los resultados obtenidos en la literatura respecto a **PAPP-A baja** y **preeclampsia** comparado con nuestros resultados. "n": tamaño muestral. OR: Odds Ratio. "p": nivel de significación estadística. LHR+:Likelihood ratio positivo. LHR-: Likelihood ratio negativo. VPP: Valor predictivo positivo. VPN:

Sin embargo, en nuestros resultados si encontramos una relación estadísticamente significativa entre una  $\beta$ -hCG baja (en sus tres puntos de corte) y preeclampsia. El riesgo es inversamente proporcional al nivel de  $\beta$ -hCG. En la literatura hemos encontrado resultados similares a los nuestros<sup>172</sup> y otros recientes que sin embargo, detectan un mayor riesgo de preeclampsia en pacientes con  $\beta$ -hCG elevada, si bien en el estudio de *Jelliffe-Pawlowski et al* medían la hCG total en primer trimestre.<sup>132</sup>

En cuanto la relación de ambos marcadores bioquímicos con el riesgo de prematuridad, únicamente encontramos una relación entre PAPP-A  $\leq$ percentil 10 y prematuridad, con un OR 2,73 (IC 95% 1,57-4,74). Con el resto de los puntos de corte estudiados tanto para PAPP-A como  $\beta$ -hCG no encontramos una relación estadísticamente significativa. En la literatura revisada, la mayoría de los estudios si se confirmó una asociación entre PAPP-A baja y prematuridad, siendo su grado de relación inversamente proporcional al nivel de PAPP-A. (Tabla 23)

| Referencia                      | Tipo estudio                | "n"     | PAPP-A baja  | OR  | LHR+            | LHR-            | Sensibilidad                 | Especificidad                | VPP                          | VPN                              | AUC   |
|---------------------------------|-----------------------------|---------|--|---|-----------------|-----------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|----------------------------------|-------|
| Morris <sup>129</sup> (2017)    | Revisión sistemática        | 175.240 | <p 5<br><p1  | 2,09 (1,87-2,33)<br>3,63 (2,89-4,55)                          | 1,84<br>4,28    | 0,92<br>0,97    | 16%<br>3%                    | 91%<br>99%                   |                              |                                  |       |
| Kaijomaa <sup>165</sup> (2017)  | Cohortes Retrospectivo      | 1922    | 0.3 MoM  | 2.5 ( 1,8-3,5)  |                 |                 |                              |                              |                              |                                  |       |
| Gupta <sup>121</sup> (2015)     | Cohortes prospectivo        | 1640    | 0.4 MoM  | 2,8 (0,9-8,2)<br>p=0,047                                      |                 |                 |                              |                              |                              |                                  |       |
| D'Antonio <sup>125</sup> (2013) | Cohortes retrospectivo      | 12355   | <p 1(0,25 MoM)<br><p3 (0,34 MoM)<br><p5 (0,39 MoM)                     | 7,28 (5-10,6)<br>4,16 (3,2-5,4)<br>3,71 (3-4,6)               | 7<br>3,9<br>3,3 | 1<br>0,9<br>0,9 | 5,3<br>9,7<br>14             | 99,3<br>97,5<br>95,8         | 33,3<br>21,6<br>19,1         | 93,7<br>93,8<br>94               | 0,592 |
| Conserva <sup>167</sup> (2010)  | Casos control Retrospectivo | 1687    | <p5 (0,40 MoM)   | 1,8 (1,1-2,9)<br>p<0,02                                       |                 |                 |                              |                              |                              |                                  |       |
| Krantz <sup>113</sup> (2004)    | Cohortes prospectivo        | 8.012   | <p1 (0,29 MoM)<br><p5 (0,45 MoM)<br>>p95 (2,07 MoM)<br>>p99 (3,92 MoM) | 2,5 (0,6-10,5)<br>2,3 (1,1-4,7)<br>1,4 (0,6-3)<br>2 (0,5-8,3) |                 |                 | 2,1%<br>9,4%<br>7,3%<br>2,1% | 99,1%<br>95,5%<br>95%<br>99% | 2,8%<br>2,5%<br>1,8%<br>2,6% | 98,8%<br>98,8%<br>98,8%<br>98,8% |       |
| Dugoff <sup>112</sup> (2004)    | Cohortes prospectivo        | 33.395  | <p1 (0,28 MoM)<br><p5 (0,42 MoM)<br><p10 (0,52 MoM)                    | 2,58 (1,9-3,50)<br>1,73 (1,47-2,04)<br>1,58 (1,39-1,79)       |                 |                 | 2,46%<br>8,53%<br>15,02%     |                              | 16,22%<br>11,18%<br>10,05%   | 93,41%<br>93,55%<br>93,68%       |       |
| Smith <sup>111</sup> (2002)     | Cohortes prospectivo        | 8839    | <p5  | <32 semana: 2,9 (2-4,1)<br>>33-36 semanas: 2,4 (1,7-3,5)      |                 |                 |                              |                              |                              |                                  |       |
| Nuestro estudio                 | Cohortes retrospectivo      | 1.519   | <p 3 (0,31 MoM)<br><p5 (0,36 MoM)<br><p10 (0,45 MoM)                   | 2,29 (0,87-5,98)<br>1,85 (0,82-4,16)<br>2,73 (1,57-4,74)      |                 |                 |                              |                              |                              |                                  |       |

Tabla 23. Tabla comparativa entre los resultados obtenidos en la literatura respecto a **PAPP-A baja y prematuridad** comparado con nuestros resultados. "n": tamaño muestral. OR: Odds Ratio. "p": nivel de significación estadística. LHR+: Likelihood ratio positivo. LHR-: Likelihood ratio negativo. VPP: Valor predictivo positivo. VPN:

#### 5.4 Estimación del NNS (número necesario a cribar)

La aparición en la práctica clínica del cariotipo fetal en sangre materna nos obliga a cuestionarnos qué información perderíamos si sustituimos el cribado de aneuploidias de primer trimestre y qué impacto tendría en nuestra práctica clínica.

En nuestro estudio hemos determinado que sería preciso cribar a 19 pacientes con PAPP-A baja sin factores de riesgo para detectar un caso de bajo peso al nacer. Es un número superior al obtenido por Dukhovny *et al*<sup>163</sup> (NNS=9), pero en su estudio observaron una asociación entre  $PAPP-A \leq$  percentil 10 superior a la encontrada en la literatura (OR 3,3, IC95% 1,5-7,4) y el nivel de PAPP-A utilizado ( $\leq$  percentil 10= 0,52 MoM) es superior al utilizado por nuestro estudio (0,45 MoM). Para corregir esta discrepancia, calcularon el NNS con los datos obtenidos del estudio FASTER trial<sup>112</sup>, en el cual la asociación entre PAPP-A y bajo peso era parecida a la encontrada en la literatura, OR 2,15 (IC 95% 1,94-2,38). Utilizando estos datos el NNS fue de 12, más parecido al encontrado en nuestro estudio.

Así mismo, el control gestacional es diferente ya que para el control de crecimiento en pacientes de bajo riesgo no está protocolizado el uso de la ecografía como en nuestro medio.<sup>3</sup> Sin embargo, basándonos en nuestros resultados y en los publicados por Figueras *et al* en los que únicamente



se identifican un tercio de los bajos pesos, es importante valorar la pérdida de un marcador bioquímico que pueda mejorar la tasa de detección de bajo peso.

Sin embargo, la utilización de la **PAPP-A baja aislada** para la detección del bajo peso no cumple los requisitos necesarios de una prueba de cribado debido a su baja sensibilidad y VPP. Un estudio reciente publicado en 2016<sup>173</sup> analizó el impacto de la utilización de la PAPP-A baja ( $\leq$  percentil 5) aislada en pacientes de bajo riesgo para la detección de bajo peso al nacer. Comparando pacientes sin controles de crecimiento frente a pacientes remitidas para control crecimiento por PAPP-A baja, observaron que en este último grupo tuvo lugar un parto a una edad gestacional más temprana, mayores tasas de inducción por causas fetales y de recién nacidos con bajo peso. Sin embargo, no encontraron diferencias significativas en cuanto a los resultados perinatales entre ambos grupo. Al igual que en el artículo de *Dukhovny et al*,<sup>163</sup> hay que tener en cuenta que el control del embarazo difiere del realizado en nuestro medio, dónde si realizamos por protocolo una ecografía de crecimiento en el tercer trimestre. *Krantz* realizó una revisión de la literatura para analizar el impacto de la pérdida de estos marcadores bioquímicos con la llegada del cariotipo fetal en sangre materna. La información encontrada en la literatura, pese a ser muy heterogénea, refleja que estos marcadores bioquímicos presentan un mayor rendimiento para la detección de los casos más severos, que a su vez, son menos frecuentes. Este autor considera imprescindible que, en caso de sustituir el cribado bioquímico por el cariotipo fetal en sangre materna, no olvidar la implantación de pruebas de cribado para estas pacientes con mayor riesgo de complicaciones obstétricas.<sup>174</sup>

El objetivo de una prueba de cribado poblacional es detectar pacientes con mayor riesgo de desarrollar una patología, de tal manera que podamos realizar intervenciones para modificar este riesgo o disminuir sus efectos secundarios. El papel del tratamiento precoz con aspirina a dosis bajas para la prevención del CIR aún está en estudio.<sup>133,134</sup> De momento, el principal beneficio demostrado en estas pacientes es la realización de un control gestacional más exhaustivo para mejorar la detección del CIR y realizar la intervención necesaria para disminuir la morbi-mortalidad asociada. Dado que en nuestro medio, la ecografía del tercer trimestre está integrada en el control rutinario de embarazo, no es preciso que utilicemos este marcador para definir las pacientes subsidiarias de una ecografía de crecimiento en el tercer trimestre. En nuestro medio, la pregunta que debemos de responder es si resulta costo-eficaz cribar a 19 pacientes de bajo riesgo con una ecografía extra en la semana 28-30 para detectar un caso de bajo peso al nacer.

Dado que el uso de marcadores aislados, como la PAPP-A, tiene una utilidad escasa como prueba de cribado, las líneas de investigación actuales se centran en el diseño de test de cribado multiparámetros que integren factores maternos, marcadores bioquímicos y morfológicos que identifiquen a estas pacientes.

Una de las limitaciones metodológicas de nuestro estudio es su diseño retrospectivo. Por este motivo, no se ha valorado el estudio Doppler de las arterias uterinas ya que en el momento de la recogida de datos no estaba incluido en el protocolo de estudio rutinario y tampoco ha sido posible catalogar correctamente como CIR o PEG a los fetos con bajo peso al nacer no diagnosticados prenatalmente por la ausencia del estudio Doppler. Pese a esta limitación, una fortaleza de nuestro estudio es que en los casos diagnosticados, si hemos estudiado de la relación entre los niveles de PAPP-A y el tipo de CIR. La mayoría de los estudios encontrados en la literatura, únicamente estudian la relación entre PAPP-A y bajo peso sin diferenciar el tipo de retraso de crecimiento.

Dado que se han incluido datos de dos centros diferentes, existe una discordancia en el momento de realizar la ecografía rutinaria de crecimiento de tercer trimestre entre los dos hospitales participantes. Además dada la heterogeneidad en la realización de la anamnesis en ambos centros, no hemos evaluado parámetros relevantes relacionados con el crecimiento fetal como el nivel socioeconómico, origen materno o IMC. Otra limitación del estudio son el gap temporal en la recogida de datos.

Pese que el tamaño muestral es una fortaleza de nuestro estudio, es limitado para el estudio de patología poco frecuente como muerte fetal anteparto, CIR precoz o preeclampsia.

## **Conclusiones**

## 6. Conclusiones

- Niveles de PAPP-A disminuidos en el primer trimestre, por debajo de los percentiles 3,5 y 10, se asocian a bajo peso al nacer. Este riesgo es inversamente proporcional al nivel de PAPP-A. Cuanto menor es el nivel de PAPP-A, mayor es el riesgo para bajo peso al nacer.

Esta asociación es muy imprecisa para utilizarla como marcador aislado en la práctica clínica, ya que la mayoría de los resultados adversos ocurrirán en mujeres con niveles normales de PAPP-A. Además no cumple los criterios necesarios como prueba de cribado debido a su baja sensibilidad y bajo valor predictivo positivo.

- Niveles disminuidos de  $\beta$ -hCG en el primer trimestre de gestación se asocian de forma significativa con bajo peso al nacer. Por el contrario, no se ha encontrado tal asociación con niveles elevados de  $\beta$ -hCG en el primer trimestre. Para la detección de bajo peso, la  $\beta$ -hCG es un marcador muy impreciso para utilizarlo de forma aislada en la práctica clínica y presenta una baja sensibilidad y un bajo valor predictivo positivo.
- No hemos encontrado una relación estadísticamente significativa entre niveles elevados de PAPP-A y mayor riesgo de macrosomía. Por lo tanto, no podemos confirmar la teoría propuesta por otros autores.
- Existe una relación estadísticamente significativa entre bajos niveles de PAPP-A ( $\leq$  percentil 10) y CIR precoz, confirmando la asociación de este marcador bioquímico con la insuficiencia placentaria.
- Bajos niveles de PAPP-A y  $\beta$ -hCG se asocian con malos resultados obstétricos de forma global. Individualmente, únicamente hemos demostrado una asociación entre PAPP-A baja y aborto tardío y prematuridad y  $\beta$ -hCG baja y muerte fetal anteparto y preeclampsia.
- La utilización de la PAPP-A baja, entendida como menor al percentil 10, para el cribado de defectos de crecimiento en pacientes sin factores de riesgo, nos obligaría a realizar el cribado a 19 pacientes para detectar un caso de bajo peso.

## **Bibliografía**

## 8. Bibliografía

1. Crecimiento intrauterino restringido. Guía práctica de asistencia. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. 2009.
2. Alberry M, Soothill P. Management of fetal growth restriction. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2007; 92:62-7.
3. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin no.12 Intrauterine growth restriction. Int J Gynecol Obstet. 2001;72:85-96.
4. Figueras F, Gratacós E. Update on the Diagnosis and Classification of Fetal Growth Restriction and Proposal of a Stage-Based Management Protocol. Fetal Diagn Ther. 2014; 36:86-98.
5. Figueras F, Gardosi MD. Intrauterine growth restriction. New concepts in antenatal surveillance, diagnosis, and management. Am J Obstet Gynecol. 2011;204(4):288-300.
6. Resnik R. One size does not fit all. Am J Obstet Gynecol. 2007; 197(3):221-2.
7. Gardosi J. Intrauterine growth restriction: new standards for assessing adverse outcome. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2009;23(6): 741-9
8. Figueras F, Eixarch E, Gratacós E, Gardosi J. Predictiveness of antenatal of antenatal umbilical artery Doppler for adverse pregnancy outcome in small-for-gestational-age babies according to customized birth weight centiles: population-based study. BJOG 2008; 115: 590-594.
9. Mandruzzato G, Antsaklis A, Botet F, Chervenak FA, Figueras F, Grunebaum A. et al. Intrauterine restriction (IUGR). J Perinat Med. 2008;36(4): 277-281.
10. Frøen JF, Gardosi JO, Thurman A, Francis A, Stray Pedersen B. Restricted fetal growth in sudden intrauterine unexplained death. Acta Obstet Gynecol Scand. 2004; 83(9):801-7.
11. Gardosi J, Mul T, Mongelli M, Fagan D. Analysis of birth-weight and gestational age in antepartum stillbirths. Br J Obstet Gynaecol. 1998; 105(5):524-30.
12. Richardus JH, Graafmans WC, Verloove-Vanhorick SP, Mackenbach JP. Differences in perinatal mortality and suboptimal care between 10 European regions: results of an international audit. BJOG. 2003; 110(2):97-105
13. Gardosi J, Mul T, Mongelli M, Fagan D. Analysis of birth-weight and gestational age in antepartum stillbirths. Br J Obstet Gynaecol. 1998;105(5): 524-30
14. Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap III LC, Hauth JC. Wenstrom KD. Crecimiento y desarrollo del feto. En: Williams Obstetricia. Madrid: Panamericana; 2002. p109.

15. Benson C, Doubilet PM. Mediciones fetales. Crecimiento normal y anormal del feto. En: Rumack CM, Wilson SR, Charboneau JW. Ecografía Obstetricia y Fetal. St. Louis: Mosby, 2000. p.141-159.
16. Yates JRW. The genetics of fetal and postnatal growth. In Cockburn F: Fetal and neonatal growth. Chichester: John Wiley and Sons Ltd; 1988.
17. Taylor SI. Lilly Lecture: molecular mechanism of insulin resistance. Lessons from patients with mutations in the insulin-receptor gene. Diabetes 1992; 41:1473-90.
18. Susa J, Langer O. Macrosomia: lessons from animal and clinical studies. Diabetes Rev. 1996;4:11-20.
19. Savchev S, Figueras F, Sanz-Cortes M, Cruz-Lemini M, Triunfo S, Botet F, Gratacós E. Evaluation of an optimal gestational age cut-off for the definition of early and late-onset fetal growth restriction. Fetal Diagn Ther 2014;36:99-105.
20. Lepercq J, Boileau P. Fisiología del crecimiento fetal. En EMC: Ginecología-Obstetricia. Paris: Elsevier SAS; 2005: p5-15.
21. Montague CT, Farooqi IS, Whitehead JP, Soos MA, Rau H, Wareham NJ, et al. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. Nature 1997; 387:903-8
22. Baschat AA. Fetal growth disorders in high risk pregnancies management options. James DK, Steer PJ, Weiner CP, Gonik B eds. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2006. Chap 12. p 240-71.
23. Red-Horse K, Zhou Y, Genbacev O, Prakobphol A, Foulk R, McMaster M, et al. Trophoblast differentiation during embryo implantation and formation of the maternal-fetal interface. J Clin Invest. 2004; 114:744-54.
24. Ziegler EE, O'Donnell AM, Nelson SE, et al. Body composition of the reference fetus. Growth. 1976; 40:329-341.
25. Baschat AM. Pathophysiology of Fetal Growth Restriction: Implications for Diagnosis and Surveillance. CME Review Article. 2004; 59(8):617-627.
26. Crispi F. Implantación placentaria normal y anormal. En: Medicina fetal. Madrid: Editorial Médica Panamericana;2007.p631-638.
27. Akalin-Sel T, Nicolaides KH, Peacock J, et al. Doppler dynamics and their complex interrelation with fetal oxygen pressure, carbon dioxide pressure, and pH in growth-retarded fetuses. Obstet Gynecol.1994;84:439-444.
28. Figueras F., Gratacós E. Alteraciones del crecimiento fetal. En Medicina fetal. Madrid: Editorial Medica Panamericana; 2007. p639-649

29. Odibo AO, Nelson D, Stamilio DM, Sehdev HM, Macones GA. Advanced maternal age is an independent risk factor for intrauterine growth restriction. *Am J Perinatol.* 2006;23: 325-8
30. Shah PS. Knowledge Synthesis Group on Determinants of LBW/PT Births. Parity and low birth weight and pre-term birth: a systematic review and meta-analyses. *Acta Obstet Gynecol Scand.*2010;89: 862-75.
31. Gardosi J, Francis A. Adverse pregnancy outcome and association with small for gestational age birth weight by customized and population-based centiles. *Am J Obstet Gynecol.*2009;201:1-8.
32. Rasmussen S, Irgens LM. The effects of smoking and hypertensive disorders on fetal growth. *BMC Pregnancy Childbirth.*2006; 6:16.
33. Figueras et al. Association of smoking during pregnancy and fetal growth restriction: Subgroups of higher susceptibility. *Eur J Obstet Gynecol and Reprod Biol.*2008; 138(2):171-175.
34. Mc Cowan LM, Dekker GA, Chan E, Stewart A, Chappell LC, Hunter M et al. Spontaneous preterm birth and small for gestational age infants in women who stop smoking early in pregnancy: prospective cohort study.*BMJ.*2009;26;338: b1081.
35. Gouin K, Murphy K, Shah PS. Knowledge Synthesis Group on Determinants of LBW/PT Births. Effects of cocaine use during pregnancy on low birthweight and preterm birth: systematic review and metaanalyses. *Am J Obstet Gynecol.*2011;204(340):1-12
36. McCowan LM, Roberts CT, Dekker GA, Taylor RS, Chan EH, Kenny LC, et al. Risk factors for small-for-gestational-age infants by customized birthweight centiles: data from an international prospective cohort study. *BJOG.*2010;117(13):1599-697.
37. CARE Study group. Maternal caffeine intake during pregnancy and risk of fetal growth restriction: a large prospective observational study. *BMJ.*2008.3;337:a2332.
38. Strauss RS, Dietz WH. Low maternal weight gain in the second and third trimester increases the risk for intrauterine growth retardation. *J Nutr.*1999 May;129(5):988-93.
39. Institute of Medecine (United States). Subcomitte on nutritional status and weight gain during pregnancy. In *Nutrition during pregnancy*. Washington DC: National Academy Press;1990. p96-120.
40. Howarth C, Gazis A, James D. Associations of type 1 diabetes mellitus, maternal vascular disease and complications of pregnancy. *Diabet Med.*2007; 24:1229-34
41. Allen VM, Joseph KS, Murphy KE, Magee LA, Ohlsson A. The effect of hypertensive disorders in pregnancy on small for gestational age and stillbirth: a population based study. *BMG Pregnancy Childbirth.*2004;4(6):17-25.



42. Fink JC, Schwartz M, Benedetti TJ, Stehman-Breen CO. Increased risk of adverse maternal and fetal outcomes among women with renal disease. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 1998;12(3):277-87.
43. Yasuda M, Takakuwa K, Tokunaga K. Prospective studies of the association between anticardiolipin antibody and outcome of pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1995;86:555-9.
44. Levy RA, Dos Santos FC, De Jesús GR, De Jesús NR. Antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndrome during pregnancy: diagnostic concepts. *Front. Immunol.* 2015;7(6):205.
45. De Jesús GR, Rodrigues G, de Jesús NR, Levy RA. Pregnancy morbidity in antiphospholipid syndrome: what is the impact of treatment? *Curr Rheumatol Rep.* 2014; 16(2):403.
46. Shah PS, Shah V, Knowledge Synthesis Group on Determinants of LBW/PT Births. Influence of maternal birth status on offspring: a systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2009; 88:1307-18
47. Ananth CV, Peltier MR, Chavez MR, Kirby RS, Getahum D, Vintzileos AM. Recurrence of ischemic placental disease. *Obstet Gynecol.* 2007; 110:128-33.9.
48. Conde-Agudelo A, Rosas-Bermudez A, Kafury-Goeta AC. Birth spacing and risk of adverse perinatal outcomes: a meta-analysis. *JAMA.* 2006; 295:1809-23.
49. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin no. 134: Intrauterine growth restriction. *Obstet Gynecol.* 2013 May;121(5):1122-33
50. Hepburn M, Rosenberg K. An audit of the detection and management of small-for-gestational age babies. *Br J Obstet Gynaecol.* 1986;93:212-6.
51. Backe B, Nakling J. Effectiveness of antenatal care: a population based Study. *Br J Obstet Gynaecol.* 1993;100:727-32.
52. Perni CS, Chervenak FA, Kalish RB, Margherini-Rothe S, Predanic M, Strelzhoff J, et al. Intraobserver and interobserver reproducibility of fetal biometry. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004;24: 654-8.
53. Campbell S, Wilkin D. Ultrasonic measurement of fetal abdomen circumference in the estimation of fetal weight. *Br J Obstet Gynaecol.* 1975;82:689
54. Hadlock FP, Harrist RB, Sharman RS, Deter RL, Park SK. Estimation of fetal weight with the use of head, body, and femur measurements-a prospective study. *Am J Obstet Gynecol.* 1985;151:333-7.
55. Ultrasound handbook. INTERGROWTH 21st. DRAFT 27. 2009. <http://www.medscinet.net/Intergrowth/patientinfodocs/US%20Manual%20FINAL.pdf>.

56. Dudley NJ. A systematic review of the ultrasound estimation of fetal weight. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005; 25:90-9
57. Mandruzzato G, Antsaklis A, Botet F, Chervenak FA, Figueras F, Grunebaum A, Puerto B, Skupski D, Stanojevic M. Intrauterine restriction. Recommendations and guidelines for perinatal practice. *J.Perinat.Med.*2008;36: 277-281
58. Sarris L, Ioannou C, Dighe M, Mitidieri A, Obertos M, Qingqing W, et al. Standardization of fetal ultrasound biometry measurements: improving the quality and consistency of measurements. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011; 38: 681–687.
59. Warsof SL, Cooper DJ, Little D, Campbell S. Routine ultrasound screening for antenatal detection of intrauterine growth retardation. *Obstet Gynecol.* 1986; 67(1):33-9.
60. Seravalli V, Baschat A. A uniform management approach to optimize outcome in fetal growth restriction. *Obstet Gynecol Clin N Am.* 2015. 42:275-288.
61. Figueras F, Meler E, Iraola A, Eixarch E, Coll O, Figueras J, Francis A, Gratacós E, Gardosi J. Customized birthweight standars for a Spanish population. *EJOGRM.* 2008; 136(1):20-4.
62. Figueras F, Coll O, Eixarch E, Gratacós. Evaluación del bienestar fetal: frecuencia cardiaca, perfil biofísico y Doppler. En *Medicina fetal.* Madrid: Editorial Medica Panamericana; 2007.p53-67.
63. Alfirevic Z, Stampalija T, Gyte GM. Fetal and umbilical Doppler ultrasound in high-risk pregnancies. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;4(8):CD001450.
64. Figueras F, Gratacós E. Stage-based approach to the management of fetal growth restriction. *Prenatal diagnosis.* 2014; 34:655-659.
65. Gramellini D, et al. Cerebral-umbilical Doppler ratio as a predictor of adverse perinatal outcome. *Obstet Gynecol.* 1992;79:416-420.
66. Oros D, et al. Longitudinal changes in uterine, umbilical and fetal cerebral Doppler índices in late-onset small-for-gestational age fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011; 37:191-195.
67. Hershkovitz R, Kingdom JC, Geary M, Rodeck CH. Fetal cerebral blood flow redistribution in late gestation: identification of compromiso in small fetuses with normal umbilical artery Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000; 15: 209-12.
68. Mifsud W, Sebire NJ. Placental Pathology in Early-Onset and Late-Onset Fetal Growth restriction. *Fetal Diagn Ther.* 2014; 36:117-128.

69. Kovo M, Schreiber L, Ben-Haroush A, Wand S, Golan A, Bar J. Placental vascular lesion differences in pregnancy-induced hypertension and normotensive fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 2010; 202(6):561. e1-e5.
70. Kady S, Gardosi J. Perinatal mortality and fetal Growth restriction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2004; 18:397-410.
71. Vasak B, Koenen SV, Koster MPH, Hukkelhoven CWPM, Franx A, Hanson MA et al. Human fetal Growth is constrained below optimal for perinatal survival. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015; 45: 162-167
72. Unterscheider J, Daly S, Geary MP, et al. Optimizing the definition of intrauterine Growth restriction: the multicenter prospective PORTO Study. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;208: 290.
73. Lees C, Marlow N, Arabin B et al. Perinatal morbidity and mortality in early-onset fetal Growth restriction: cohort outcomes of the trial of randomized umbilical and fetal flow in Europe (TRUFFLE). *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;42(4):400-8.
74. Baschat AA, Cosmi E, Bilardo CM, et al. Predictors of neonatal outcome in early-onset Placental dysfunction. *Obstet Gynecol.* 2007;109 (2 Pt 1):253-61.
75. Lees C, Marlow N, Arabin B et al. Perinatal morbidity and mortality in early-onset fetal Growth restriction: cohort outcomes of the trial of randomized umbilical and fetal flow in Europe (TRUFFLE). *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;42(4):400-8.
76. Baschat AA, Cosmi E, Bilardo CM, Wolf H, Berg C, Rigano S, et al. Predictors of neonatal outcome in early-onset placental dysfunction. *Obstet Gynecol.* 2007;109 (2 Pt 1):253-61.
77. Jacobsson B, Ahlin K, Francis A, Hagberg G, Hagberg H, Gardosi J. Cerebral palsy and restricted Growth status at birth: population-based case-control Study. *BJOG* 2008;115:1250-1255.
78. Baker DJP. Adult consequences of fetal growth restriction. *Clin Obstet Gynecol.* 2006;49(2):270-83.
79. Nicolaides KH, Azar G, Byrne D, Mansur C, Marks C, Marks K. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. *BMJ.* 1992;304 (6831):867-9.
80. Malone FD, Canick JA, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, Bukowski R et al. First-trimester or second-trimester screening, or both, for Down's syndrome. *N Engl J Med.* 2005; 353(19):2001-11.

81. Brambati B, Macintosh MCM, Teisner B. Low maternal serum level of pregnancy associated plasma protein (PAPP-A) in the first trimester in association with abnormal fetal karyotype. BJOG. 1993; 100:324-326.
82. Macri JN, Kasturi RV, Krantz DA, et al. 1990. Maternal serum Down syndrome screening: free beta protein is a more effective marker than human chorionic gonadotrophin. Am J Obstet Gynecol. 163:1248-1253.
83. Wald NJ, George L, Smith D, Densem JW, Petterson K, on behalf of the International Prenatal Screening Research Group. Serum screening for Down's syndrome between 8 and 14 weeks of pregnancy. Br J Obstet Gynaecol. 1996;104:207-12.
84. Lin TM, Halbert SP, Kiefer D, Spellacy WN & Gall S. Characterization of four human pregnancy-associated plasma proteins. Am J Obstet Gynecol. 1974; 118:223-226.
85. Guibourdenche J et al. Expression of Pregnancy-associated Plasma Protein-A (PAPP-A) During Human Villous Trophoblast Differentiation In Vitro. Placenta. 2003; 24:532-539.
86. Clemmons DR. Role of insulin-like growth factor binding proteins in controlling IGF actions. Mol Cell Endocrinol. 1998. May 25;140(1-2):19-24
87. Oh Y, Muller HL, Pham H, Rosenfeld RG. Demonstration of receptors for insulin-like growth factors binding protein-3 on Hs578T human breast cancer cells. J Biol Chem. 1993; 268(35):26045-8.
88. Andress DL. Heparin modulates the binding of insuline-like growth factor (IGF) binding protein-5 to a membrane protein in osteoblastic cells. J Biol Chem. 1995; 270:28289-28296.
89. Cowans NJ, Spencer K. First-trimester ADAM12 and PAPP-A as markers for intrauterine fetal growth restriction through their roles in the insulin-like growth factor system. 2007. Prenatal Diagn;27:264-271.
90. Lawrence JB et al. The insulin-like growth factor (IGF)-dependent IGF protein-4 protease secreted by human fibroblast is pregnancy associated-plasma protein A. Proc Natl Acad Sci USA. 1999. 16; 96(6):3149-53.
91. Giudice et al. Identification and regulation of the IGFBP-4 protease and its physiological inhibitor in human trophoblasts and endometrial stroma: evidence for paracrine regulation of IGF-II bioavailability in the placental bed during human implantation. J Clin Endocrinol Metab. 2002; 87(5):2359-66
92. Laursen LS, Overgaard MmT, Soe R, Boldt HB, Sottrupo-Jensen L, Giudice LC, Conover CA, Oxvig C. Pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) cleaves insuline-like growth factor binding protein (IGFBP)-5 independent of IGF: Implications for mechanism of IGFBP-4 proteolysis by PAPP-A. FEBS.Lett.2001;504(1-2):36-40.

93. Monget P, Mazerbourg S, Delpuech T, Maurel MC, Maniere S, Zapf J, Lalmanach G, Oxvig C, Overgaard MT. Pregnancy-associated plasma protein-A is involved in insulin-like growth factor binding protein-2 (IGFBP-2) proteolytic degradation in bovine and porcine preovulatory follicles: identification of cleavage site and characterization of IGFBP-2 degradation. *Biol Reprod.*2003; 68: 77-86.
94. Conover et al. Metalloproteinase pregnancy-associated plasma protein A is a critical growth regulatory factor during fetal development. *Development.*2004 Mar;131(5):1187-94.
95. Lieppman RE, Williams MA, Cheng EY, Resta R, Zingheim R, Hickok DE, Luthy DA. An association between elevated levels of human chorionic gonadotropin in the midtrimester and adverse pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol.*1983; 168:1852-1856.
96. Bogart MH, Pandian MR, Jones W. Abnormal maternal serum chorionic gonadotropin levels in pregnancies with fetal chromosome abnormalities. *Prenat Diagn.*1987;7:623-30.
97. Gonen R, Perez R, David M, Dar H, Merksamer R, Sharf M. The association between unexplained second-trimester maternal serum hCG elevation and pregnancy complications. *Obstet Gynecol.*1992 Jul;80(1):83-6.
98. Sorensen TK, Williams MA, Zingheim RW, Clement SJ, Hickok DE. Elevated second-trimester human chorionic gonadotropin and subsequent pregnancy-induced hypertension. *Am J Obstet Gynecol.*1993; 169: 834-838.
99. Wenstrom KD, Owen J, Boots LR, Dubard MB. Elevated second-trimester human chorionic gonadotropin levels in association with poor pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol.*1994; 171:1038-1041.
100. Fox H. Effects of hypoxia on trophoblast in organ culture: A morphologic and autoradiographic study. *Am J Obstet Gynecol.*1970; 107:1058-64.
101. Crosignani PG. Correlation of human chorionic somatomotropin (hCS) with fetal nutrition. In: Josimovich JB, ed. *Lactogenic hormones, fetal nutrition and lactation.* New York: John Wiley & Sons;1973.p203-20.
102. Zygmunt M et al. Characterization of human chorionic gonadotropin as a novel angiogenic factor. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Nov;87(11):5290-6.
103. Herr F, Baal N, Reisinger K, Lorenz A, McKinnon T, Preissner KT et al. HCG in the regulation of placenta angiogenesis. Results of an in vitro study. *Placenta.* 2007;28 Suppl A:S85-93.

104. Fitzgerald B, Levytska K, Kingdom J, Walker M, Baczyk D, Keating S. Villous trophoblast abnormalities in extremely preterm deliveries with elevated second trimester maternal serum hCG or inhibin-A. *Placenta* 2011 Apr; 32 (4): 339-45
105. Westergaard JG, Sinosich MJ, Bugge M, Madsen LT, Teisner B, Grudzinskas JG. Pregnancy-associated plasma protein A in the prediction of early pregnancy failure. *Am J Obstet Gynecol.* 1983;145(1):87-9.
106. Ruge S, Pedersen JF, Sorensen S, Lange AP. Can pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) predict the outcome of pregnancy in women with threatened abortion and confirmed fetal viability? *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1990;69:589-559
107. Cuckle HS, Sehmi IK, Jones RG, Mason G. Low maternal serum pregnancy associated plasma protein A and fetal viability. *Prenat Diagn.* 1999; 19:787-792.
108. Wang J, Liu S, Qin HM, Zhao Y, Wang XQ, Yan Q. Pregnancy-associated plasma protein A up-regulated by progesterone promotes adhesion and proliferation of trophoblastic cells. *Int J Clin Exp Pathol.* 2014;7(4):1427-1437.
109. Ong CYT, Liao AW, Spencer K, Munim S, Nicolaides KH. First trimester maternal serum free B human chorionic gonadotrophin and pregnancy associated plasma protein A as predictors of pregnancy complications. *Britis Journal of Obstetrics and Gynaecology.* 2000;107:1265-1270.
110. Yaron Y, Heifetz S, Ochshorn Y, Lehavi O, Orr-Urtreger A. Decreased first trimester PAPP-A is a predictor of adverse pregnancy outcome. *Prenat Diagn.* 2002; 22:778-782
111. Smith G, Stenhouse EJ, Crossley JA, Aitken DA, Cameron AD, Connor JM. Early pregnancy levels of pregnancy-associated plasma protein A and the risk of intrauterine growth restriction, premature birth, preeclampsia, and stillbirth. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(4):1762-7.
112. Dugoff et al. First-trimester maternal serum PAPP-A and free-beta subunit human chorionic gonadotropin concentrations and nuchal translucency are associated with obstetric complications: A population-based screening study (The FASTER trial). *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191(4):1446-51.
113. Krantz et al. Association of extreme first-trimester free human chorionic gonadotrophin-B, pregnancy-associated plasma protein A, and nuchal translucency with intrauterine growth restriction and other adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191:1452-8.

114. Spencer K, Yu CK, Cowans NJ, Otigbah C, Nicolaides KH. Prediction of pregnancy complications by first-trimester maternal serum PAPP-A and free beta-hCG and with second-trimester uterine artery Doppler. *Prenat Diagn.* 2005;25(10):949-53.
115. Jackson MR, Walsh AJ, Moorrow RJ, Mullen JB, LYe SJ, Ritchie JW. Reduced Placental villous tree elaboration in small-for-gestational-age pregnancies: relationship with umbilical artery Doppler waveforms. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;172:518-25.
116. Spencer K, Cowans NJ, Avgidou K, Molina F, Nicolaides KH. First-trimester biochemical markers of aneuploidy and the prediction of small-for-gestational age fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008; 31:15-19
117. Leung TY, Sahota DS, Chan LW, Law LW, Fung TY, Leung TN, Lau TK. Prediction of birth weight by fetal crown-rump length and maternal serum levels of pregnancy-associated plasma protein-A in the first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;31:10-14.
118. Peterson SE, Hyagriv MD, Simhan MD. First-trimester pregnancy-associated plasma protein A and subsequent abnormalities of fetal growth. *Am J Obstet Gynecol.* 2008 May;198(5):e43-5.
119. Gordjin SJ et al. Consensus definition of fetal Growth restriction: a Delphi procedure. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016; 48: 333-339.
120. Kirkegaard I, Henriksen TB, Uldbjerg N. Early fetal growth, PAPP-A and free  $\beta$ -hCG in relation to risk of delivering a small-for-gestational age infant. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;37:341-347.
121. Gupta S, Goyal M, Verma D, Sharma A, Bharadwaj N, Kabra M, Kapoor S. Adverse pregnancy outcome in patients with low pregnancy-associated plasma protein-A: The Indian Experience. *J Obstet Gynaecol Res.* 2015;41(7):1003-8
122. Saruhan Z, Ozekinci M, Simsek M, Mendilcioglu I. Association of first trimester low PAPP-A levels with adverse pregnancy outcomes. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2012;39(2):225-8.
123. Carbone JF, Tuuli MG, Bradshaw R, Liebsch J, Odibo AO. Efficiency of first-trimester growth restriction and low pregnancy-associated plasma protein-A in predicting small for gestational age at delivery. *Prenat Diagn.* 2012;32(8):724-9.
124. Lo T, Chan YK, Chan SS, Kan AS, Hui AP, Tang MH. Pregnancy-associated plasma protein A for prediction of fetal growth restriction. *Int J Gynaecol Obstet.* 2015;130(2):200.



125. D'Antonio, Rijo C, Thilaganathan B, Akolekar R, Khalil A, Papageorgiou A, Bhide A. Association between first-trimester maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A and obstetric complications. *Prenat Diagn.*2013; 33:839-847
126. Karagiannis G, Akolekar R, Sarquis R, Wright D, Nicolaides KH. Prediction of Small-for-gestation neonates from biophysical and biochemical markers at 11-13 weeks. *Fetal Diagn Ther.*2011; 29:148-154.
127. Poon LC, Karaginannis G, Staboulidou I, Shafiei A, Nicolaides KH. Reference range of birth weight with gestation and first-trimester prediction of small-for-gestation neonates. *Prenat Diagn.*2011; 31: 58-65.
128. Roman A, Desai N, Krantz D, Liu HP, Rosner J, Vohra N, Rochelson B. Maternal serum analytes as predictors of IUGR with different degrees of placental vascular dysfunction. *Prenat Diagn.* 2014 Jul;34(7):692-8.
129. Morris RK, Bilagi A, Devani P, Kilby M. Association of serum PAPP-A levels in First trimester with small for gestational age and adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *Prenat Diagn.*2017; 37:253-265.
130. Roberts JM et al. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2013;122(5):1122-31.
131. Sibai BM. Publications Committee, Society for Maternal-Fetal Medicine. Evaluation and management of severe preeclampsia before 34 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;205(3):191-8.
132. Jelliffe-Pawloski LL. et al. Early-onset Severe Preeclampsia by First Trimester Pregnancy-Associated Plasma Protein A and Total Human Chorionic Gonadotropin. *Am J Perinatol.* 2015;32(7):703-12.
133. Roberge S. et al. Early administration of low-dose aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Fetal Diagn Ther.* 2012;31(3):141-6.
134. Duley L, Henderson-Smart DJ, Meher S, King JF. Antiplatelet agents for preventing preeclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;18;(2):CD004659.
135. Odibo AO, Zhong Y, Longtine M, et al. First-trimester serum analytes, biophysical tests and the association with pathological morphometry in the placenta of pregnancies with preeclampsia and fetal growth restriction. *Placenta* 2011;32(4):333-338.
136. Pilalis et al. Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler and PAPP-A at 11-14 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.*2007; 29:135-140.



137. Goetzinger KR, Zhong Y, Cahill AG, Odibo L, Macones GA, Odibo AO. The efficiency of First-Trimester Uterine Artery Doppler, ADAM12, PAPP-A and Maternal Characteristics in the Prediction of Pre-Eclampsia. *J Ultrasound Med* 2013; 32(9):1593-1600.
138. Towner D, Gandhi S, El Kady D. Obstetric outcomes in women with elevated maternal serum human chorionic gonadotropin. *Am J Obstet Gynecol.*2006; 194(6):1676-81; discussion 1681-2.
139. Fitzgerald B, Levystska K, Kingdom J, Walker M, Baczyk D, Keating S. Villous trophoblast abnormalities in extremely preterm deliveries with elevated second trimester maternal serum hCG or inhibin-A. *Placenta* 2011; 32(4):339-345.
140. O’Gorman N, Wright D, Syngelaki A, Akolekar R, Wright A, Poon L, Nicolaides KH. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks gestation. *Am J Obstet Gynecol* 2016;214(1):103.
141. Cousens S, Blencowe H, Stanton C, Chou D, Ahmed S, Steinhardt L, et al. National, regional, and worldwide estimates stillbirth rates in 2009 with trends since 1995: a systematic analysis. *Lancet.*2011;377: 1319-30.
142. Conde-Agudelo A, Bird S, Kennedy SH, Villar J, Papageorghiou AT. First-and second-trimester test to predict stillbirth in unselected pregnant women: a systematic review and meta-analysis. *BJOG.* 2015;122(1):41-55
143. Goetzl et al. Pregnancy-Associated Plasma Protein A, Free B-hcg, Nuchal Translucency, and Risk of Pregnancy Loss. *Obstet Gynecol.* 2004;104(1):30-6.
144. Smith GC, Crossley JA, Aitken DA, Pell JP, Cameron AD, Connoer JM et al. First-trimester placentation and the risk of antepartum stillbirth. *JAMA* 2004;292: 2249-54.
145. Dugoff et al. Prediction of patient-specific risk for fetal loss using maternal characteristics and first-and second-trimester maternal serum Down syndrome markers. *Am J Obstet.* 2008;199(3):290
146. Conde-Agudelo A, Bird S, Kennedy SH, Villar J, Papageorghiou AT. First-and second-trimester test to predict stillbirth in unselected pregnant women: a systematic review and meta-analysis. *BJOG.*2015;122(1):41-55.
147. Mastrodima S, Akolekar R, Yerlikaya G, Tzelepis T, Nicolaides KH. Prediction of stillbirth from biochemical and biophysical markers at 11-13 weeks. *Ultra Obstet Gynecol.* 2016; 48:613-617.
148. Jelliffe-Pawlowski LL et al. Maternal characteristics and mid-pregnancy serum biomarkers as risk factors for subtypes of preterm birth. *BJOG* 2015; 122:1484-1493.

149. Dugoff L. First- and second-trimester maternal serum markers for aneuploidy and adverse obstetric outcomes. *Obstet Gynecol.* 2010;115(5):1052-61.
150. Jelliffe-Pawlowski LL, Shaw GM, Currier RJ, Stevenson DK, Baer RJ, O'Brodovich HM, et al. Association of early-preterm birth with abnormal levels of routinely collected first- and second-trimester biomarkers. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;208:492. e1-11.
151. Alexander GR, Himes JH, Kaufman RB, Mor J, Kogan M. A United States national reference for fetal growth. *Obstet Gynecol.* 1996; 87:163-168.
152. Martin JA, Hamilton BE, Sutton PD et al. Births: Final data for 2006. *Natl Vital Stat Rep.* 2010;59(1):13-71.
153. Ju H, Chadha Y, Donovan T, O'Rourke P. Fetal macrosomia and pregnancy outcomes. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2009; 49(5):504-9.
154. Gillean JR, Coonrod DV, Russ R, Bay RC. Big infants in the neonatal intensive care unit. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192(6):1948-53.
155. Henriksen T. The macrosomic fetus: a challenge in current obstetrics. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2008; 87: 134-145.
156. Nohr EA, Vaeth M, Baker JL, Sorensen TI, Olsen J, Rasmussen KM. Pregnancy outcomes related to gestational weight gain in women defined by their body mass index, parity, height, and smoking status. *Am J Clin Nutr.* 2009; 90:1288-1294. Erratum in *Am J Clin Nutr* 2010 Feb; 91 (2):494.
157. Plasencia W, Gonzalez Davila E, Tetilla V, Padrón Pérez E, García Hernandez JA, Gonzalez Gonzalez NL. First-trimester screening for large-for-gestational-age infants. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012; 39:389-395.
158. Tul N, Pusenjak S, Osredkar J, Spencer K, Novak-Antolic Z. Predicting complications of pregnancy with first-trimester maternal serum free-beta-hCG, PAPP-A and inhibin-A. *Prenat Diagn.* 2003;23:990-996.
159. Poon LC, Karagianis G, Stratieva V, Syngelaki A, Nicolaides KH. First-trimester prediction of macrosomia. *Fetal Diagn Ther.* 2011; 29:139-147.
160. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet.* 2008;371(9606):75-84.
161. Akaike, H. (1974), "A New Look at the Statistical Model Identification," *IEEE Transactions on Automatic Control*, vol. AC-19, pp. 716-723.
162. Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology.* 1982;143(1):29-36.

163. Dukhovny S, Zera C, Little SE, McElrath T, Wilkins-Haug L. Eliminating first trimester markers: will replacing PAPP-A and  $\beta$ hCG miss women at risk for small for gestational age? *Matern Fetal Neonatal Med.* 2014;27(17):1761-4
164. StataCorp. 2015. Stata Statistical Software: Release 14. College Station, TX: StataCorp LP.
165. Kaijomaa et al. Low maternal pregnancy-associated plasma protein A during the First trimester of pregnancy and pregnancy outcomes. *Int J Gynecol Obstet.* 2017; 136: 76-82.
166. RCOG. The investigation and management of the small-for-gestational-Age fetus. *Greentop Guideline No 31: RCOG; 2014.*
167. Conserva et al. Distinction between fetal growth restriction and small for gestational age newborn weight enhances the pronostic value of low PAPP-A in the first trimester. *Prenat Diagn.* 2010; 30:1007-1009.
168. Kavak ZN, Basgul A, Elter K, Uygur M, Gokaslan H. The efficacy of First-trimester PAPP-A and free  $\beta$ -Hcg levels for predicting adverse pregnancy outcome. *J Perinat Med.* 2006;34(2):145-8.
169. Montanari et al. The impact of First trimester serum free  $\beta$ -human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein A on the diagnosis of fetal Growth restriction and small for gestational age infant. *Fetal Diagn Ther.* 2009;25:130-135.
170. Mongelli M, Gardosi J. Reduction of false-positive diagnosis of fetal Growth restriction by application of customized fetal Growth standars. *Obstet Gynecol* 1996; 88: 844-8.
171. Di Lorenzo G, Ceccarello M, Cecotti V et al. First trimester maternal Serum PIGF, free  $\beta$ -hCG, PAPP-A, PP-13, uterine artery Doppler and maternal history for the prediction of preeclampsia. *Placenta* 2012; 33: 495-501.
172. Abdel Moety GA et al. Could First-trimester assesment of placental functions predict preeclampsia and intrauterine growth restriction? A prospective cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(3):413-7.
173. Razavi AS, Chasen ST. Low PAPP-A: the impact of ultrasound to evaluate fetal growth. *Prenat Diagn.* 2016; 36:112-116.
174. Krantz D, Hallahan T, Janik D, Carmichael. Maternal Serum screening markers and adverse outcome: A new perspective. *J Clin.* 2014;3(3):693-712.

## Índice de imágenes, tablas y gráficos

|   |    |
|---|----|
| <b>Imagen 1:</b> Invasión trofoblástica: pasos y patología asociada.....  | 18 |
| <b>Imagen 2:</b> Causas y condiciones principales asociadas con retraso de crecimiento.....   | 20 |
| <b>Imagen 3:</b> Corte transversal transtalámico para la medición de DBP y CC.....  | 26 |
| <b>Imagen 4:</b> Corte transversal abdominal para la medición de la circunferencia abdominal.....   | 26 |
| <b>Imagen 5:</b> Corte longitudinal para la medición del fémur fetal.....   | 27 |
| <b>Imagen 6:</b> Signos clínicos de disfunción placentaria.....   | 31 |
| <b>Imagen 7:</b> Algoritmo propuesto por <i>Figueras</i> para el manejo clínico del retraso de crecimiento intrauterino.....                          | 34 |
| <b>Imagen 8:</b> Esquema del deterioro fetal y alteración hemodinámica en el retraso de crecimiento severo precoz propuesto por <i>Figueras</i> ..... | 36 |
| <b>Imagen 9:</b> Esquema del deterioro fetal y alteración hemodinámica en el retraso de crecimiento moderado propuesto por <i>Figueras</i> .....      | 37 |
| <b>Imagen 10:</b> Definiciones y criterios diagnósticos para diferenciar CIR precoz de CIR tardío en ausencia de malformaciones.....                  | 37 |
| <b>Imagen 11:</b> Mortalidad perinatal en función del percentil de peso.....  | 39 |
| <b>Imagen 12:</b> Datos de supervivencia neonatal y neonatal libre de secuelas.....   | 41 |
| <b>Tabla 1:</b> Distribución de las covariables en los diferentes grupos problemas.....   | 76 |
| <b>Tabla 2:</b> Distribución de la patología a estudio en nuestra muestra poblacional.....  | 77 |
| <b>Tabla 3:</b> Datos descriptivos de los marcadores bioquímicos del primer trimestre.....  | 78 |
| <b>Tabla 4:</b> Percentiles 3, 5, 90 y 95 de nuestra muestra poblacional para los marcadores bioquímicos (PAPP-A y $\beta$ -hCG).....                 | 79 |

|   |    |
|---|----|
| <b>Tabla 5:</b> Relación entre las variables resultado (bajo peso extremo, bajo peso y macrosomía) con las variables principales (PAPP-A y $\beta$ -hCG).....                                     | 83 |
| <b>Tabla 6:</b> Factores de riesgo para bajo peso extremo.....  | 84 |
| <b>Tabla 7:</b> Factores de riesgo para bajo peso.....  | 85 |
| <b>Tabla 8:</b> Cálculo de sensibilidad, especificidad, Likelihood ratio positivo y negativo, valor predictivo positivo y negativo para PAPP-A y el bajo peso extremo.....                        | 86 |
| <b>Tabla 9:</b> Cálculo de sensibilidad, especificidad, Likelihood ratio positivo y negativo, valor predictivo positivo y negativo para PAPP-A y el bajo peso.....                                | 87 |
| <b>Tabla 10:</b> Cálculo de sensibilidad, especificidad, Likelihood ratio positivo y negativo, valor predictivo positivo y negativo para $\beta$ -hCG y el bajo peso extremo.....                 | 87 |
| <b>Tabla 11:</b> Cálculo de sensibilidad, especificidad, Likelihood ratio positivo y negativo, valor predictivo positivo y negativo para $\beta$ -hCG y el bajo peso.....                         | 88 |
| <b>Tabla 12:</b> Relación entre bajos niveles de PAPP-A y diagnóstico prenatal de bajo peso al nacer.....   | 90 |
| <b>Tabla 13:</b> Relación entre el tipo del CIR y los diferentes niveles de PAPP-A baja en único subgrupo(PAPP-A $\leq$ p10).....   | 91 |
| <b>Tabla 14:</b> Descripción de las características de los casos de muerte fetal anteparto encontrados en nuestro estudio.....  | 93 |
| <b>Tabla 15:</b> Relación entre niveles de PAPP-A y $\beta$ -hCG y aborto tardío, muerte fetal anteparto, pre-eclampsia y prematuridad.....   | 94 |
| <b>Tabla 16:</b> Tabla comparativa entre los resultados obtenidos en la literatura respecto a PAPP-A baja y bajo peso al nacer (<percentil 10) y los resultados obtenidos en nuestro estudio..... | 99 |

|  |     |
|--|-----|
| <b>Tabla 17.</b> Tabla comparativa con los resultados obtenidos en la literatura respecto a PAPP-A baja y bajo peso al nacer (<percentil 5) y los resultados obtenidos en nuestro estudio para bajo peso extremo (<percentil 3)..... | 100 |
| <b>Tabla 18.</b> Tabla comparativa entre los resultados obtenidos en la literatura respecto a $\beta$ -hCG baja y bajo peso al nacer (<percentil 10).....  | 101 |
| <b>Tabla 19.</b> Tabla comparativa entre los resultados obtenidos en la literatura respecto a $\beta$ -hCG baja y bajo peso al nacer (<percentil 5) comparado con nuestros resultados para bajo peso extremo (<percentil 3).....     | 102 |
| <b>Tabla 20.</b> Tabla comparativa entre los resultados obtenidos en la literatura respecto a PAPP-A baja y aborto tardío comparado con nuestros resultados.....   | 104 |
| <b>Tabla 21.</b> Tabla comparativa entre los resultados obtenidos en la literatura respecto a PAPP-A baja y muerte fetal anteparto comparado con nuestros resultados.....  | 105 |
| <b>Tabla 22.</b> Tabla comparativa entre los resultados obtenidos en la literatura respecto a PAPP-A baja y preeclampsia comparado con nuestros resultados.....  | 106 |
| <b>Tabla 23.</b> Tabla comparativa entre los resultados obtenidos en la literatura respecto a PAPP-A baja y prematuridad comparado con nuestros resultados.....  | 107 |
| <b>Gráfico 1:</b> Diagrama de flujo que detalla selección de pacientes incluidas y excluidas en el estudio.....  | 74  |
| <b>Gráfico 2:</b> Distribución de la edad en la población a estudio.....   | 75  |
| <b>Gráfico 3:</b> Diagrama de barras que representa la distribución de las covariables principales en los diferentes grupos problema.....  | 76  |
| <b>Gráfico 4:</b> Distribución de los niveles de PAPP-A expresados en MoM.....   | 78  |
| <b>Gráfico 5:</b> Distribución de los niveles de $\beta$ -hCG expresados en MoM.....   | 79  |
| <b>Gráfico 6:</b> Distribución de la muestra según peso y niveles de PAPP-A expresados en MoM, destacando la distribución del bajo peso extremo.....   | 80  |

|  |    |
|--|----|
| <b>Gráfico 7:</b> Distribución de la muestra según peso y niveles de PAPP-A expresados en MoM, destacando la distribución del bajo peso.....               | 81 |
| <b>Gráfico 8:</b> Distribución de la muestra según peso y niveles de $\beta$ -hCG expresados en MoM, destacando la distribución del bajo peso extremo..... | 82 |
| <b>Gráfico 9:</b> Distribución de la muestra según peso y niveles de $\beta$ -hCG expresados en MoM, destacando la distribución del bajo peso.....         | 82 |
| <b>Gráfico 10:</b> Distribución del diagnóstico prenatal del bajo peso al nacer.....   | 89 |
| <b>Gráfico 11:</b> Distribución de los subtipos de bajo peso con diagnóstico prenatal.....   | 89 |

## Abreviaturas

S.E.G.O: Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia

PEG : pequeño para edad gestacional.

PFE: peso fetal estimado

CIR: Crecimiento intrauterino restringido

IGF: *Insulin-like growth factor*

GH: *Growth Hormone*, hormona del crecimiento

PDGF: factor de crecimiento de las plaquetas

FGF: factor de los fibroblastos

TGB  $-\beta$ : *Transforming Growth Factor beta*

TNF: *Tumor Necrosis Factor*

SNC: Sistema Nervioso Central

OR: Odds Ratio

IMC: Índice de masa corporal

IC: Intervalo de Confianza

RRa: Riesgo relativo ajustado

ORa: Odds Ratio Ajustada

RR: Riesgo relativo

HTA: Hipertensión arterial crónica

DBP: Diámetro biparietal



CC: Circunferencia cefálica

CA: Circunferencia abdominal

LF: Longitud femoral

OVF: onda de velocidad de flujo

IP: índice de pulsatilidad

AU: arteria umbilical

ACM: arteria cerebral media

DV: ductus venoso

SNC: Sistema nervioso central

IA: Istmo aórtico

RPBF: Riesgo de pérdida de bienestar fetal

TN: translucencia nuchal

PAPP-A: Proteína plasmática A asociada al embarazo

$\beta$ -hCG: fracción beta libre de la Gonadotropina Coriónica Humana

IGFBP: proteínas ligadoras de IGF o IGF *binding protein*

RR: Riesgo relativo

TN: Translucencia nuchal

MoM: Múltiplo de la mediana

NHS: *National Health Service*

PLGF: factor de crecimiento placentario

PP13: proteína placentaria 13

ADAM 12: desintegrina y metaloproteinasa A

TA: Tensión arterial

IUGR/AREDV: retraso de crecimiento con flujo diastólico ausente o reverso en la arteria umbilical.

IUGR/elevated S/D ratio: retraso de crecimiento con incremento de resistencias placentarias.

AFP alfafetoproteína

uE3: estriol no conjugado

PLGF *Placental Growth Factor*

SFLT *Soluble fms-like tyrosinekinase-1*

CRL: longitud craneoaraquis

IADPSG: Asociación Internacional de Grupos de Estudio de Diabetes y Embarazo

AIC: criterio de información de Akaike

p3: percentil 3

p5: percentil 5

p10: percentil 10

LH+: *Likelihood ratio* positivo

LH-: *Likelihood ratio* negativo

VPP: valor predictivo positivo

VPN: valor predictivo negativo

NNS: número necesario a cribar

RN: Recién nacido



